PALPATORISCHE, ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE, BIOCHEMISCHE UND HISTOLOGISCHE BEFUNDE NACH ALLOGENER HETEROTOPER HERZTRANSPLANTATION AN DER RATTE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
CORDULA HEDDING
aus Strang

Bonn 1976

PALPATORISCHE, ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE, BIOCHEMISCHE UND HISTOLOGISCHE BEFUNDE NACH ALLOGENER HETEROTOPER HERZTRANSPLANTATION AN DER RATTE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
CORDULA HEDDING
aus Strang

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. M. Siedek
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Bechtelsheimer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Chirurgischen Universitäts Klinik Bonn
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr.Dr. A. Gütgemann

Druck: R. Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Hauptteil	5
I. Material und Methoden	5
1. Ratten	5
2. Operationstechnik	7
3. Kontrollen	28
3.1 Tastbefund	28
3.2 Elektrokardiogramm	28
3.3 Enzyme	29
3.4 Cytotoxische Antikörper	29
3.5 pathologische Anatomie	30
4. Einteilung der Gruppen	35
II. Ergebnisse	36
1. Gruppe A	36
2. Gruppe B	43
3. Gruppe C	54
4. Rejektionsindex	
5. Komplikationen	
III. Diskussion	
1. Das Modell der heterotopen Rattenherz-Transplantation	75
2. Die Parameter der Abstoßung	77
IV. Zusammenfassung	82
V. Literaturverzeichnis	83
VI. Lebenslauf	

Einleitung

Für Patienten mit fortgeschrittenen angeborenen und erworbenen Organerkrankungen, besonders bei zufriedenstellendem Allgemeinzustand, bietet der biologische Organersatz oft eine ideale Therapie. Seitdem eine ausgereifte Operationstechnik zur Verfügung steht, ist das größte Problem der Transplantation immunologischer Natur, es ist seit ungefähr 20 Jahren Gegenstand intensiver Forschungen der experimentellen Chirurgie.
Die Stärke der Abstoßungsreaktion bei unbehandelten Transplantaten ist abhängig vom Grad der genetischen Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger. Nur bei Verwendung von Tieren mit definierter Histokompatibilität ist mit gleichmäßigem Ausfall der Transplantatabstoßung zu rechnen. Eine möglichst weitgehende Reproduzierbarkeit der Versuchsanordnungen ist aber zur Beurteilung verschiedener immunsuppressiver Therapieformen unbedingt erforderlich. Homozygotie wird beim Hund nach ca. 4, beim Kaninchen nach 2, bei der Ratte bereits nach einem Jahr Inzucht erreicht (Harder 1969-70). Schon aus diesem Grund bietet sich die Ratte als Versuchstier an, die technischen Schwierigkeiten wegen der kleinen anatomischen Verhältnisse sind schnell zu überwinden. Das für unser Modell am besten geeignete Organ ist das Herz, bei dem -im Gegensatz zum Hauttransplantat- die intakte Gefäßversorgung sofort durch Anastomosen erfolgt, eine einfache Funktionskontrolle möglich ist und der Endpunkt der Abstoßung mit dem Aufhören elektrischer Aktivität gleichgesetzt werden kann. Die heterotope Herztransplantation ist zudem einfacher und bringt wesentlich weniger technisch bedingten Ausfall mit sich, was sich zeit- und kostensparend bemerkbar macht.

Sinn der Arbeit war es, ein gut reproduzierbares Modell zu erarbeiten, an dem empfindliche und objektive Parameter der Abstoßung und ihre Korrelation zueinander an unbehandelten Tieren untersucht werden sollten, um so die Früherkennung einer Krise und später die Beurteilung unterschiedlicher Therapieformen zu ermöglichen.

Hauptteil

I. Material und Methoden

1. Ratten

Wir verwendeten ausschließlich männliche Tiere, um eine Beeinflussung der Abstoßungsreaktion durch eventuell vorhandene geschlechtsgebundene Transplantationsantigene auszuschliessen (Mullen 1972).
Als Empfänger dienten Albino-Lewis-Ratten (L), die im Wistar-Institut seit 1910 gezüchtet wurden (Palm 1971). Homozygotie wurde durch Histokompatibilitätstestung und anhand einer über 200 Tage langen Toleranz gegenüber Hauttransplantaten geprüft.
Organspender waren F_1-Hybriden des Lewis- und Brown Norway Stammes (BN), der auf wilde Ratten zurückgeht (Robinson 1965). Wir bezogen alle Tiere von Microbiological Associates, Inc., Walkersville, Maryland.
Bei der Ratte gibt es mindestens vier Genorte (Ag-A, Ag-B, Ag-C, Ag-D), die die zellulären Antigene bestimmen. Wesentlich für die Histokompatibilität ist der Ag-B oder $Rt\text{-}H_1$ Locus, der 1960 von Bogden und Aptekman erstmals beschrieben wurde. Nach Untersuchungen von Joy Palm (1971) sind für diesen Genort 6 Allele bekannt, die nach den Stamm-Prototypen bezeichnet wurden: LEW (Ag-B1), WF(Ag-B2), BN(Ag-B3), DA(Ag-B4), AUG 28807 (Ag-B5), BUF(Ag-B6).
Die Antigenphänotypen der von uns gewählten Stämme zeigt die nachstehende Tabelle (aus Palm 1971):

		antigen phenotype			
strain	coat color	Ag-A	Ag-B	Ag-C	Ag-D 8
LEW	albino	A	B1	C1	X-D1
BN	chocolate	A	B3	C1,C2	not D1

F_1-Hybriden von Inzuchtstämmen besitzen nach Snell die Histokompatibilitätsantigene beider Eltern, hier also Ag-B1 und Ag-B3. Transplantat-Empfänger reagieren auf die Antigene, die ihnen selbst fehlen. Die auftretende Antigendifferenz

zwischen Ag-B1 und Ag-B3 gilt als mittelstark (Guttmann).

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 250 und 350g. Sie wurden unter standardisierten Bedingungen bei 22°C und 50% Luftfeuchtigkeit in Makralon-Käfigen (Altromin) gehalten und mit Höveler-Trockenfutter für Zuchttiere (Firma Trimborn, Bonn) sowie Wasser ad libitum ernährt.
Frühestens 2 Wochen nach ihrer Ankunft wurden die Ratten operiert, um ihnen neben der allgemeinen Gewöhnung Zeit für die Neuanpassung ihrer Kortikosteron-Sekretion (Keidel) nach der durch den Transport bedingten Verschiebung des Tages-Nacht-Rhythmus zu geben. Der Sekretionspeak tritt bei den Ratten wie bei den meisten Nagern im Gegensatz zum Menschen am Abend auf. Nach Ratte (1973) soll sogar der Zeitpunkt der Transplantation die Überlebenszeit beeinflussen, was für die Einhaltung definierter Versuchsbedingungen ebenfalls beachtet werden muß.

2. Operationstechnik

Zur Narkose wurde der Boden eines zylindrischen Glasgefässes mit mehreren Mullstreifen ausgelegt und mit Äther getränkt. Nachdem das Tier in diesen Behälter gesetzt worden war, wurde er mit einer Glasplatte verschlossen. So konnten alle durchlaufenen Narkosestadien beobachtet werden. Die Operation erfolgte im Toleranzstadium: 3.1 bis 3.2 (fehlender Lidreflex, keine Schnauzhaarbewegungen, ruhige Atmung, Relaxation).
Mit Hilfe eines ebenfalls mit Mull und Äther gefüllten Plastikröhrchens, das der Ratte über die Nase gestülpt werden kann, unterhielten wir die Narkose. Kam es zum Atemstillstand, wurde das Tier über eine 5ml-Pipette bis zum Wiedereinsetzen der Spontanatmung Mund-zu-Nase beatmet.
Die heterotope Herztransplantation erfolgte entsprechend der Technik von Lee (1970), modifiziert nach Siedek. Wir arbeiteten mit mikrochirurgischen Instrumenten, die für Augenoperationen verwendet werden.
Spender ($LBNF_1$) :

1. Nach Rasur und Desinfektion mit 70%igem Alkohol mediane Sternotomie und flügelförmiges Aufklappen des Thorax (Abb.1).
2. Ablösen des rechten N.phrenicus von der rechten V.cava (Abb.2).
3. Isolierung der rechten oberen V.cava, Unterbindung und Durchtrennung cranial (Abb.3).
4. Ablösen des linken N.phrenicus.
5. Präparation der bei der Ratte persistierenden linken oberen Cava, Ligatur unterhalb der Einmündung der V.azygos, Durchtrennung cranial (Abb.4).
6. Durchtrennung der Aorta ascendens.
7. Perfusion von Herz und Lungen über die untere Cava mit 10ccm $4^{o}C$-kalter physiologischer Kochsalzlösung pulsatorisch mit den Herzkontraktionen (Abb.5).
8. Durchtrennung der V.pulmonalis dicht oberhalb des Ausflußtraktes (Abb. 6).
9. Massenligatur der Lungenvenen ,während das Herz hochgezogen wird.

10. Durchtrennung der Lungenvenen unter Schonung der Ligaturen (Abb.7).
11. Am herausgenommenen Herzen Perfusion von Coronarien, rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel mit 3ccm $4^{o}C$-Nacl-Lösung, das Perfusat tritt aus der A.pulmonalis aus (Abb.8 und 9). Eine Verletzung der Aortenklappen muß unbedingt vermieden werden, um später am durchströmten Herzen eine Thrombosierung des linken Herzens zu vermeiden.

Aufbewahren des Herzens in physiologischer Kochsalzlösung bei $4^{o}C$.

Empfänger (L) :

1. Nach Rasur und Alkoholdesinfektion mediane Laparotomie von der Symphyse bis zum Xiphoid.
2. Eventration des Intestinums nach links (Abb. 10).
3. Stumpfes Freipräparieren der Aorta abdominalis und V.cava unterhalb der Nierenvenen (Abb.11).
4. Evtl. Ligatur der rechten oder linken A. bzw. V.spermatica oder von Lumbalgefäßen, was aber fast nie notwendig ist.
5. Komplette Isolierung von Cava und Aorta über 1,5-2,0 cm mit Präparation des Ductus abdominalis, der, wenn nötig, durchtrennt werden kann. Da eine Verletzung der Pars affixa der medialen Cavawand im unteren Bereich (Oberhalb der Iliaca-Gabel) meist nicht reparabel ist, dürfen Aorta und Cava nicht voneinander isoliert werden.
6. Tangentiale Abklemmung beider Gefäße mit einer gewinkelten gummiarmierten Klemme, wobei darauf geachtet werden muß, daß genügend laterale Wand der V.caba abgeklemmt wird (Abb.12).
7. Gefäßeröffnung: zunächst die Cava bei 9Uhr lateral, um genügend Hinterwand zu beha ten und eine Einmündung der A.pulmonalis nach schräg oben, etwa gegenüber der Aorta nach cranial versetzt, zu erreichen. Die Aorta wird unmittelbar anterior ca. 2mm lang geschlitzt. Der Cava-Schlitz muß größer, etwa 3mm lang, sein. Die Gefäße werden mit Kochsalz gespült.

8. Beginn mit der linkslateralen, terminolateralen Anastomose zwischen Spender- und Empfänger-Aorta, wobei das Herz in das rechte Abdomen gelegt wird.
   Nahtmaterial: 8-O Ethilon monofil Polyamid (Fa. Ethicon GmbH, Norderstedt), drehrunde Nadel.
   Nach Legen der Eckfäden fortlaufende Naht (Abb.13), auf das Mitfassen der Intima ist besonders zu achten. Stichweite und Entfernung der Stiche dürfen nicht mehr als O,2 - O,3mm betragen. Es resultieren je nach der Größe der Aortenöffnung ca. 15 Stiche. Nach Verknoten mit dem Eckfaden weitere fortlaufende Naht der rechtslateralen Wand.
9. Naht der A.pulmonalis mit der V.cava nach Legen von Eckfäden (Abb.14) und einem Haltefaden an der vorderen Lefze der V.cava, der unter leichtem Zug gehalten wird; das fortlaufende Nähen der Hinterwand wird dadurch sehr erleichtert. Dann Naht der Vorderwand unter ständigem Zug am Faden, um ein Mitfassen der Hinterwand zu vermeiden.
10. Tamponade der Naht und vorsichtige Freigabe. Bei sorgfältiger Naht kommt es nur zu einer geringen Rotfärbung der doppelten Lage Mull. Nach ca. 1 Minute steht meist die Blutung. Eine nachträgliche Naht ist nur nach erneuter Abklemmung möglich und sollte unbedingt vermieden werden. Besser ist allerdings die Tamponade mit Tabotamp (Johnson & Johnson, Hamburg) und ein erneutes Abwarten, sowie Injektion von 1-3 ccm O,9% iger NaCl-Lösung in die V. dorsalis penis zur Volumensubstitution.
11. Rückverlagerung der Eingeweide und zweischichtige Naht des Abdomens mit 3-O Seide.

Der Geübte braucht für Entnahme und Transplantation maximal 60, optimal 45 Minuten: zur Vorbereitung des Spendertieres und Organentnahme 8 Minuten, zur Vorbereitung des Empfängers und Transplantation 37-52 Minuten, wovon auf die Anastomosen 20-30 Minuten entfallen. Die kalte Ischaemiezeit beträgt 36-45 Minuten. Liegt sie unter 40 Minuten, kommt es innerhalb einer Minute zur vollständigen Erholung des Herzens.
Sofort nach Freigabe der Anastomosen durchläuft das Herz

ein kurzes Flimmerstadium und defibrilliert dann meist spontan innerhalb von 120 sec.; dieser Vorgang läßt sich durch Antippen beschleunigen. Zwar ist die Überleitung zunächst gestört und nur die Vorhöfe schlagen im Sinusrhythmus, doch kommt es recht bald zur regelmäßigen Herzaktion.

Arbeitsweise des transplantierten Herzens

Der Strömungsverlauf ist folgender: Aorta des Empfängers, Aorta des transplantierten Herzens, A.coronaria, Sinus coronarius, rechter Vorhof, rechte Kammer, A.pulmonalis, V. cava des Empfängers (vgl. Abb. 17).

Da also das linke Herz keine und das rechte nur die geringe Förderleistung entsprechend dem coronaren Durchflußvolumen zu erbringen hat, ist das heterotop transplantierte Organ nicht physiologisch belastet. Es toleriert deshalb Ischämie und Abstoßung wesentlich besser als ein orthotop verpflanztes Herz.

Abb. 1 Spender ($LBNF_1$): flügelförmig eröffneter Thorax, Lungen kollabiert, Herz cyanotisch

Abb. 2 Situs von links: Thymus hochgezogen, rechte obere V.cava mit N.phrenicus, darunter Aortenbogen und linke persistierende obere Cava.

Abb. 3 Ligatur der rechten oberen V.cava und Durchtrennung.

Abb. 4 Ligatur der linken V.cava und Durchtrennung.

Abb. 5 Nach Durchtrennung der Aorta Perfusion durch die untere Cava.

Abb. 6 Präparation der A.pulmonalis und Durchtrennung, oberhalb der A.pulmonalis der Aortenstumpf.

Abb. 7 Durchtrennung der Lungenvenen nach Ligatur.

Abb. 8 Coronarperfusion mit stumpfer Kanüle.

Abb. 9 Während der Coronarperfusion Verschluß der Aorte mit dem Zeigefinger. Myocard blass, rechte Herzhöhlen gefüllt, Austritt des Perfusats aus der A.pulmonalis

Abb. 10 Situs des Empfängers (L) bei eventriertem Intestinum.

Abb. 11 Stumpfes Freilegen von Aorta und V.cava abdominalis.

Abb. 12 Tangentiale Abklemmung von Aorta und V.cava zwischen Nieren- und Lumbalvenen.

Abb. 13 Arterielle Naht.

Abb. 14 Naht zwischen A.pulmonalis und V.cava.

Abb. 15 Fertiggestellte Aortennaht, noch keine Herzaktion (Vergrößerung etwa 1:3).

Abb. 16 Anastomose zwischen A.pulmonalis und V.cava. Schlagendes Herz: Myocard rosig, rechter Vorhof kontrahiert bei gefüllter rechter Kammer.

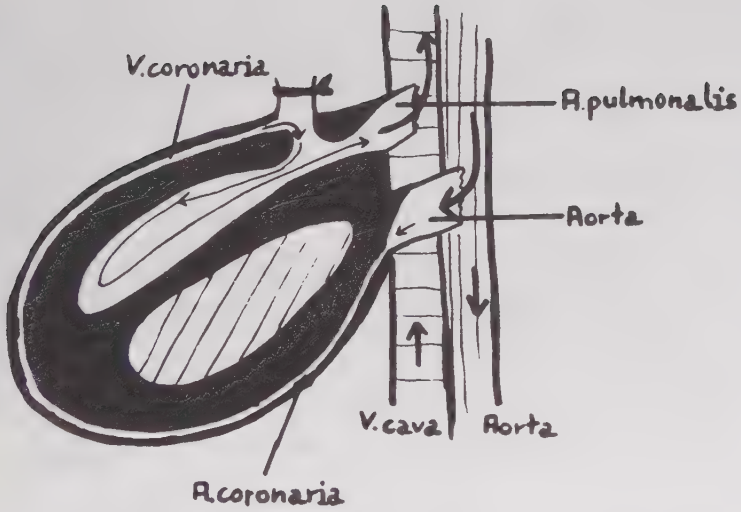

Abb. 17 Heterotop (ins Abdomen) transplantiertes Herz: Aufrechterhaltung der Coronardurchblutung bei leerschlagendem linkem Herzen.

3. Kontrollen

3.1 Tastbefund

Das heterotop transplantierte Herz ist im Abdomen leicht zu palpieren; so können Unterschiede in Konsistenz, Größe und Kontraktionskraft festgestellt werden. Dieser Befund ist zwar subjektiv, jedoch kommt ein geübter Untersucher zu konstanten Ergebnissen. Die Veränderung des Transplantates ist durch die Abstoßungsreaktion oder -selten- durch Thrombose verursacht.

-Konstistenz

Als erstes Zeichen der beginnenden Rejektion ist eine Konsistenzvermehrung zu tasten, deren Umfang proportional zur Stärke und Dauer der Reaktion zunimmt.

-Größe

Die Größenzunahme des Herzens setzt unmittelbar nach Beginn der Konsistenzvermehrung ein, wobei sich die Abstoßungsreaktion mehr auf den Längsdurchmesser (normal 1,5 cm, später 2,0-2,5 cm), eine Thrombose des Ausflußtraktes mehr auf den Querdurchmesser auswirkt. Das Herzgewicht nimmt ebenfalls zu: von ca. 0,85 auf 1,7 bzw. 2,5 g.

-Kontraktionskraft

Das zunächst kräftig schlagende Herz verliert während der Abstoßung zunehmend an Kontraktionskraft, es "schlägt nicht mehr durch".

Gradeinteilung:

0 normale Größe und Konsistenz

\+ gering vergrößertes, konsistenzvermehrtes Herz (Ca. bis 2,0 cm) mit guter Kontraktion

++ deutlich vergrößertes, hartes Herz, verminderte Schlagkraft

+++ enorm vergrößertes (bis 2,5 cm), hartes Herz mit kaum fühlbarer Kontraktion

3.2 EKG

Wir benutzten einen Hellige-Dreifachschreiber (Multiscriptor 9400 T) mit normaler Verstärkung, Laufgeschwindigkeit 50 mm/s.

Die Tiere befanden sich in Äthernarkose Stadium 3.1 bis 3.2, eine Beeinflussung der Herzfrequenz tritt erst im Stadium 4 ein.
Die Ableitung erfolgte über subcutan liegende Nadeln (Größe Nr.1) bei zwei verschiedenen Positionen der Elektroden:

1. entsprechend den klinischen Extremitätenableitungen I,II, III (Abb.18)
2. die Elektroden von den oberen Extremitäten liegen etwa in Abdomenmitte AI, AII, AIII (Abb. 19)

Die Extremitäten-Ableitung an der Ratte gleicht weitgehend der am Menschen (Abb.20). Sie wurde geschrieben, um die Frequenz des eigenen Herzens zu ermitteln und so in der abdominellen Ableitung eine Verwechslung mit der Aktivität des transplantierten Organs unmöglich zu machen.Allerdings finden sich in der abdominellen Ableitung ohnehin nur sehr flache und in AII meist gar keine Potentiale des eigenen Herzens (Abb. 21).
Die von vielen Untersuchern durchgeführte praecordiale Ableitung hat sich in unseren Vorversuchen als nicht sehr zuverlässig erwiesen; denn die Aktion des othotopen Herzens kann je nach Lage des heterotopen zu erheblichen Störungen oder sogar Verwechslungen führen.

3.3 Enzyme

Zur Enzymbestimmung wurde Blut aus der Aorta abdominalis durch Punktion gewonnen, sofort zentrifugiert (1,5 min bei 12000 U/min, Eppendorf-Zentrifuge 3200) und das Serum bei $-80^{\circ}C$ aufbewahrt.
Wir arbeiteten mit folgenden Mikroverfahren:
CPK aktiviert: Monotest
SGOT: UV-Test, Biochemica Test Combination
LDH: UV-Test, Biochemica Test Combination
alle von der Firma Boehringer, Mannheim.

3.4 Antikörper

Der Microlymphozytotoxizitätstest wurde im wesentlichen nach Mittal (1968) durchgeführt.

Aus der Schwanzvene entnommenes Blut wurde wie oben beschrieben abzentrifugiert und das Testserum bei -80°C aufbewahrt. Als Target-Zellen dienten periphere Lymphozyten von $LBNF_1$, die nach der Methode von Thorsby (1970) gewonnen wurden.

3.5 pathologische Anatomie

Nach der Sektion wurden sowohl das eigene als auch das transplantierte Herz gewogen und photographiert. Außerdem inspizierten wir die Anastomosen und prüften ihre Durchgängigkeit.

Zur histologischen Untersuchung fixierten wir die Organe in 0,8%igem Formalin. Schnittführung: senkrecht zur Herzachse durch Spitze, Taille und Vorhofebene. Nach der Einbettung in Paraffin (Autotechnikon) wurden mit dem Mikrotom 10 μ Schnitte angefertigt und mit Haematoxylin-Eosin gefärbt. Die Beurteilung der Präparate erfolgte mit Hilfe eines Leitz-Mikroskopes bei maximal 250facher Vergrößerung; typische Ausschnitte wurden photographiert.

Abb. 18 Extremitätenableitung an der Ratte

Abb. 19 Abdominalableitung. Der Pfeil markiert die Lage des heterotopen Herzens.

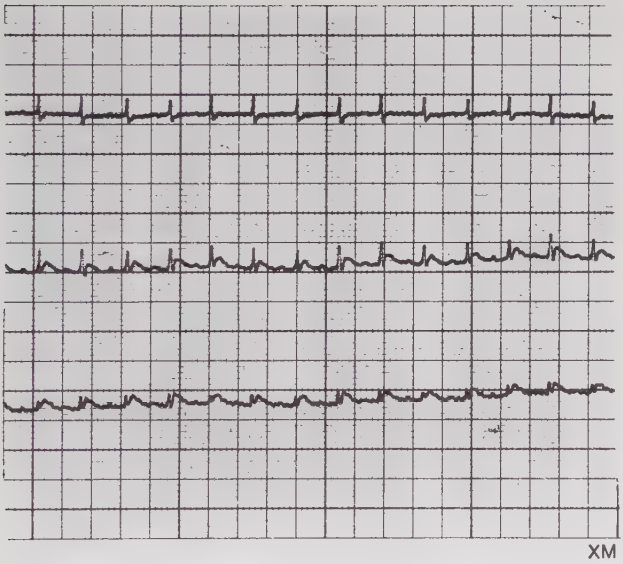

Abb. 20 Normales EKG, Extremitätenableitung (I,II,III)

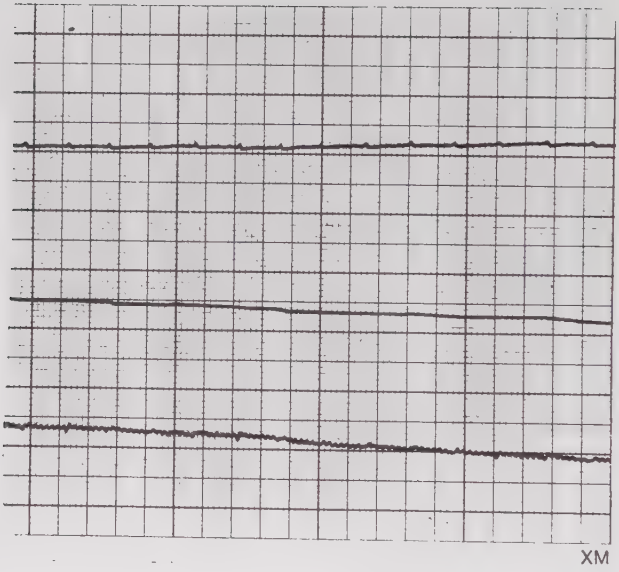

Abb. 21 Normales EKG, Abdominalableitung (AI, AII, AIII) einer nicht transplantierten Ratte mit isoelektrischer Linie in AII.

4. Einteilung der Gruppen

Die Gruppe A umfaßt Tiere mit isogenen Herztransplantationen von L auf L, einmal zur Kontrolle der Histokompatibilität, zum anderen zur Übung der Operationstechnik. Ausfälle unter 20% und genügend kurze Operationszeiten waren nach etwa 30 Ratten erreicht.

Die Kontrollen wurden bei dieser Gruppe in monatlichen Abständen durchgeführt, ein Teil wurde nach 14 Monaten seziert und histologisch untersucht.
In Gruppe B wurden 40 unbehandelte Tiere ($LBNF_1$ auf L) täglich palpatorisch und elektrokardiographisch untersucht. 8 Tiere, die aus verschiedenen Gründen ausfielen, wurden durch neu transplantierte ersetzt.

Mit Hilfe dieser Gruppe konnten die mittlere Überlebenszeit des Transplantates, die Veränderungen von Frequenz, Tastbefund und Körpergewicht der Ratten während der Abstossungskrise, das Herzgewicht und die Histologie am Tag der Abstoßung für unser Modell ermittelt werden.

Als Gruppe C dienten 29 unbehandelte Transplantatempfänger ($LBNF_1$ auf L), die ebenfalls täglich kontrolliert wurden. Von ihnen wurden jedoch 6 Stunden nach Transplantation und dann an jedem bis zum 14. Tag zwei Tiere durch Ausbluten in Äthernarkose getötet. Das Blut wurde wie beschrieben behandelt, später Enzyme und cytotoxische Antikörper bestimmt.
Die Herzen wurden auch gewogen, dann mit den eigenen zum Grössenvergleich photographiert und später histologisch untersucht.

II. Ergebnisse

1. Gruppe A

Die isogenen heterotopen Herztransplantate dieser Kontrollgruppe wurden im Untersuchungszeitraum von 12 Monaten nicht abgestoßen.

- Palpatorisch war keine Größen- oder Konsistenzveränderung festzustellen.
- EKG: Die Frequenz des transplantierten Herzens liegt unmittelbar postoperativ zwischen 320 und 390 Schlägen/min. Bereits am ersten postoperativen Tag steigt sie auf etwa 400/min. und bewegt sich in den ersten beiden Monaten zwischen 360 und 420/min. Im Laufe der Zeit nimmt sie zu, so daß im 12. Monat Werte von 480-500/min. erreicht werden. Die Diagnose des Lagetyps erwies sich als außerordentlich schwierig und kaum verwertbar. Meist sahen wir einen "Steil"- oder "Mitteltyp" mit der größten R-Zacke in der Ableitung AII, aber Veränderungen traten abhängig von der intraabdominellen Lage des Organs häufig auch im Einzelfall auf (Abb.24).
  Rhythmusstörungen wurden nur vorübergehend kurze Zeit nach der Operation beobachtet.
  Eine postoperative Ischämie wird durch R-Verlust, großes Q oder Splitterung des QRS-Komplexes angezeigt (Abb.22 und 23). Abhängig vom Ausmaß der Schädigung kommt es meistens zwischen dem 5. und 8. postoperativen Tag, manchmal auch später, zum Auftreten einer positiven R-Zacke in AI-AIII, wenn nicht schon vorher Herzstillstand eintritt. Wie schon erwähnt, ist die Erholungstendenz sehr groß, da die Belastung des transplantierten Herzens gering und die Oxygenierung optimal ist. Im Laufe der Monate entwickelt sich eine gewisse ST-Negativierung, auch die Amplitude nimmt etwas ab.

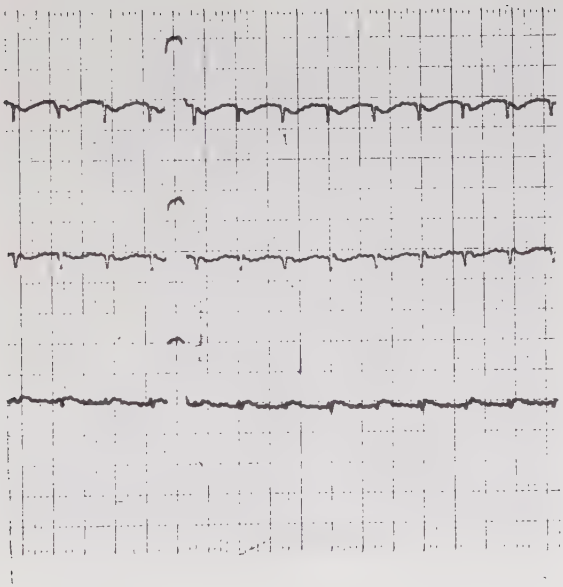

Abb. 22 Gruppe A, 1.p.op. Tag, AI-AIII
Ischämie: R-Verlust, großes Q, negatives T

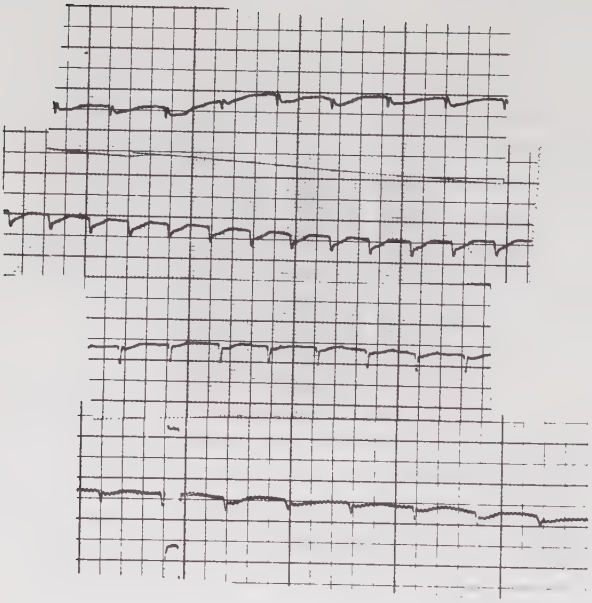

Abb. 23 Gruppe A: schwere ischämische Schädigung mit geringer Erholungstendenz, Bradycardie

Abb. 24 Gruppe A, 4.p.op. Monat, gleiches Tier wie Abb. 22, "Lagewechsel" und respiratorische Schwankungen

Abb. 25 Gruppe A, 12.p.op. Monat, gleiches Tier, leichte Niedervoltage und ST-Senkung

- pathologische Anatomie

Nach 12 Monaten findet sich im Abdomen der Ratte ein etwa normal großes, hellrotes, kräftig schlagendes Herz ohne sichtbare pathologische Veränderungen. Bei näherer Inspektion wird eine glatte, weit offene Aortenanastomose sichtbar. Die Pulmonalis-Cava-Anastomose zeigt Veränderungen, die schon nach 14 Tagen auftreten: sie ist zwar frei durchgängig, aber ebenso wie der gesamte Ausflußtrakt deutlich geschrumpft, so daß die verbleibende Öffnung nur noch etwa einem Coronarostium entspricht.
Bei der histologischen Untersuchung konnten außer einer leichten Abnahme der Muskelmasse beider Ventrikel keine pathologischen Befunde erhoben werden.

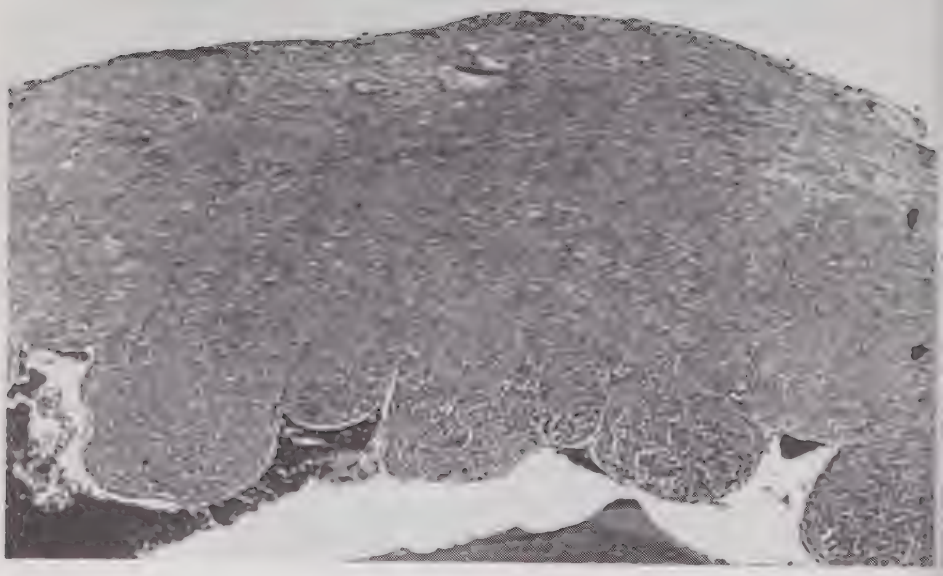

Abb. 26 Gruppe A, 12.p.op. Monat, H.E., 40fache Vergrößerung; Herzmuskulatur ohne pathologische Veränderungen

2. Gruppe B

2.1 Ergebnisse

Die 40 Tiere mit allogenen heterotopen Herztransplantaten $LBNF_1$ auf L wurden täglich kontrolliert.

- In den ersten 9 Tagen kommt es zu einem deutlichen Gewichtsverlust, den die Tiere nur langsam wieder ausgleichen.

Tab. 1: Gruppe B: Entwicklung des Körpergewichts in den ersten 12 Tagen p.op., Mittelwerte

Zeit (Tage)	Gewicht (% vom Ausgangsgewicht)
OP	100
1	97,8
2	97,3
3	95,8
4	94,4
5	93,3
6	92,5
7	91,7
8	91,3
9	91,2
10	91,7
11	92,0

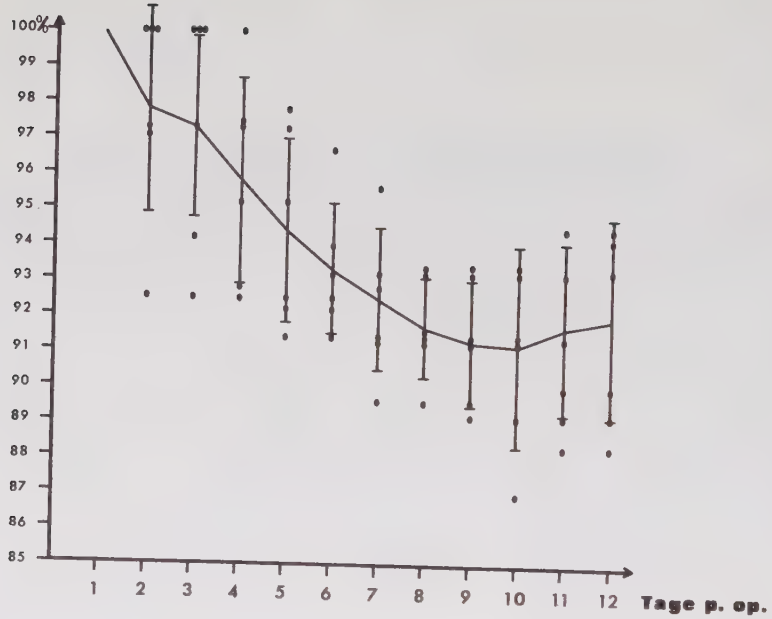

Abb. 27 Gruppe B: Entwicklung des Körpergewichts in den ersten 12 Tagen.

- Der Tastbefund ergibt frühestens ab dem 4., meist jedoch erst am 5. Tag eine Größenzunahme auf +, am 7. Tag findet man bei der Mehrzahl der Tiere ++, am 9. Tag bei allen +++. Die Konsistenzvermehrung korreliert mit diesen Werten.

Tab. 2: Gruppe B: Tastbefunde bei 11 Tieren

Tier	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Tag
B_1	o	o	o	o	+	+	++	+++	+++	+++	
B_2	o	o	o	+	+	+	++	+++	+++	+++	
B_3	o	o	o	+	+	++	+++	+++	+++	+++	
B_4	o	o	o	+	+	+	++	+++	+++	+++	
B_5	o	o	o	o	+	++	+++	+++	+++	+++	
B_6	o	o	o	o	+	+	++	+++	+++	+++	
B_7	o	o	o	o	+	+	++	++	+++	+++	
B_8	o	o	o	o	+	++	+++	+++	+++	+++	
B_9	o	o	o	o	+	+	++	+++	+++	+++	
B_{10}	o	o	o	o	+	+	++	++	+++	+++	
B_{11}	o	o	o	o	+	++	+++	+++	+++	+++	

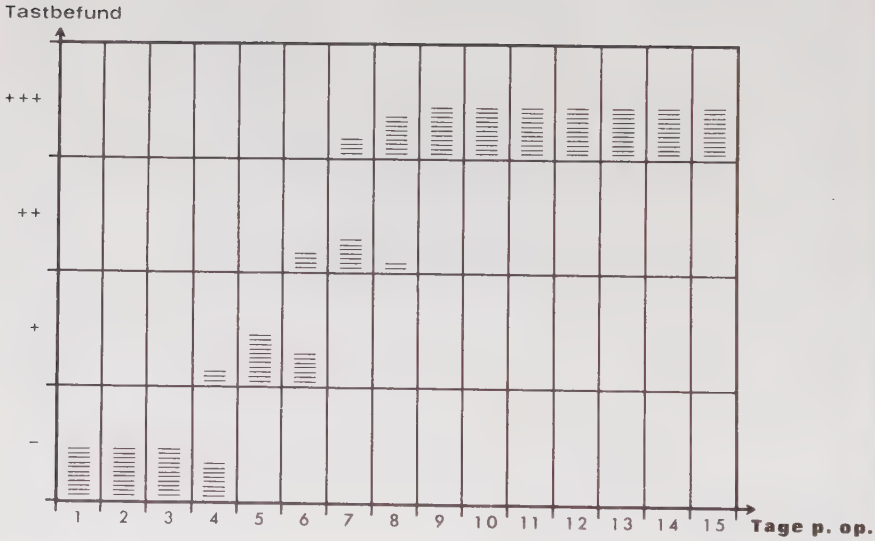

Abb. 28 Gruppe B: Verlauf des Tastbefundes

- EKG: Die Frequenz war das zuverlässigste Kriterium bei der Auswertung der Elektrokardiogramme, sie korrelierte am genauesten mit der Abstoßungsreaktion.

Tabe. 3 Gruppe B: Mittelwerte der Frequenzen mit Schwankungen

Zeit (Tage p.op.)	Frequenz (Schläge/min.)	s
OP	365	31
1	408	42
2	395	38
3	400	32
4	405	45
5	345	47
6	325	49
7	280	53
8	230	120

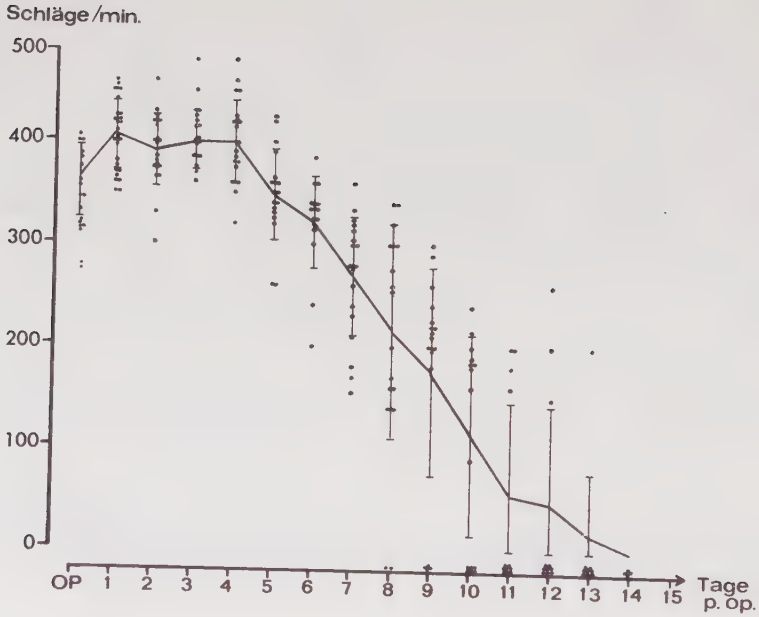

Abb. 29 Gruppe B: Mittlere Frequenzen im postoperativen Verlauf bei allogener heterotoper Herztransplantation.

Die zunehmende Bradycardie setzt etwas später ein als die Veränderung des Tastbefundes.

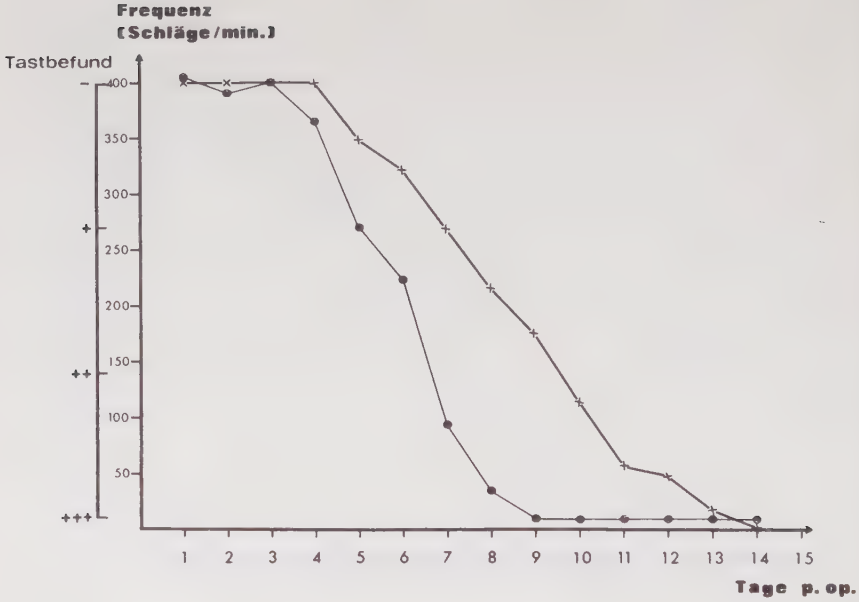

Abb. 30 Gruppe B: Beziehung zwischen mittlerer Herzfrequenz (x--x) und Tastbefund (·----·)

Die fortschreitende Niedervoltage ist ein typisches Zeichen der Krise, jedoch müssen lage- oder ischämiebedingte Veränderungen unbedingt ausgeschlossen werden.
Der EKG-Verlauf zeigt nach dem ischämiebedingten postoperativen R-Verlust eine Erholung bis zum 4. oder 5.Tag, dann setzt die Amplitudenverminderung und am 6.-10. Tag wieder ein Verlust der R-Zacke ein. Gleichzeitig besteht eine Bradycardie und ST-Senkung. Das Auftreten einer isoelektrischen Linie stellt den Endpunkt der Abstoßung dar (total survival time = TST), er wurde zwischen dem 8. und 14. Tag beobachtet. Die mittlere Überlebenszeit betrug $11,4 \pm 1,68$ Tage.

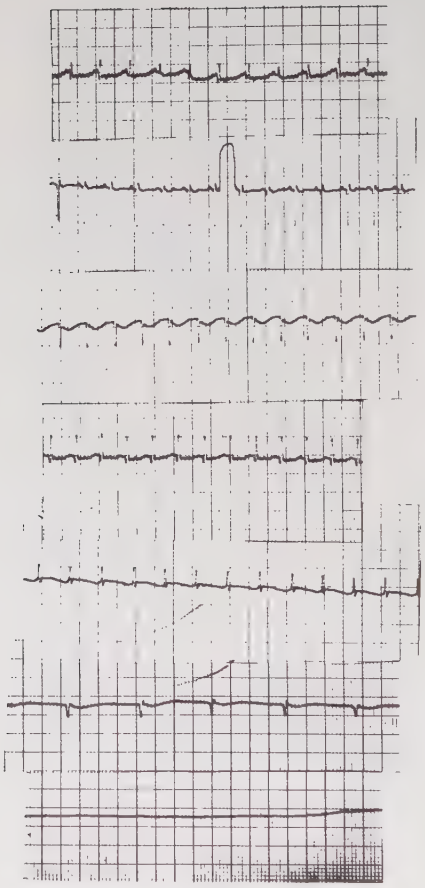

Abb. 31 Gruppe B: Ableitung AII, OP, 1., 3., 5., 7., 10., 12. p.op. Tag (minimale R-Zacken des eigenen Herzens auf der isoelektrischen Linie mit Pfeilen markiert)

- Die pathologisch anatomischen Veränderungen entsprechen denen der Gruppe C und sind an entsprechender Stelle ausführlich beschrieben.

2.2 Rejektionsindex (HRI)

Bei unseren Untersuchungen der Gruppe B zeigte sich, daß die Bradycardie nicht nur später einsetzt als die Veränderung des Tastbefundes, sondern manchmal auch in ihrem Ausmaß deutlich zurückbleibt. Frequenzen unter 300 erlauben kaum eine gesicherte Aussage über den Stand der Abstoßung. Selbst bei maximaler Vergrößerung und Verhärtung des Organs ließen sich in einigen Fällen selbst bei Fehlen eines tastbaren Pulses noch geringe elektrische Aktivitäten nachweisen. Die TST (total survival time) bezeichnet jedoch nur das Auftreten der Isoelektrizität im EKG, wobei natürlich Fehler bei Ableitung und Verstärkung ausgeschaltet werden müssen.
Um Beurteilung und Vergleichsmöglichkeiten zu verbessern, führte Bell 1973 zusätzlich die FST (functional survival time) ein, die den Tastbefund als Kriterium der Abstoßung einbezieht. Die FST entspricht dem Zeitpunkt , an dem das Herz wahrscheinlich orthotop der physiologischen Belastung ,den Kreislauf aufrechtzuerhalten, nicht mehr gewachsen wäre. Zur Beurteilung werden Größen-, Konsistenzvermehrung, Kontraktionsschwäche und Bradycardie herangezogen.
Diese Überlegungen veranlaßten uns zur Einführung des Rejektionsindex für das Herz (heart rejection index = HRI), wie ihn Alexandre 1971 für Nierentransplantate aufstellte, wobei er die Häufigkeit der Abstoßungsreaktionen und den Serum-Kreatinspiegel bewertete.
Beim Herztransplantat sind Frequenz und Tastbefund die geeigneten Kriterien, sie stehen nicht in linearer Beziehung zueinander. Der Tastbefund sollte größeres Gewicht erhalten. Als untere Grenze der Frequenz setzten wir 350 Schläge/min., als obere Grenze des Tastbefundes + für ein normal funktionierendes Herz ein.

$$HRI = \frac{\text{Tastbefund (T)}}{\text{Frequenz (F)}} \times 350$$

also im Normalfall mindestens:

$$HRI = \frac{1}{350} \times 350 = 1$$

Für einen HRI unter 1 gilt, daß keine Abstoßung nachzuweisen ist!
Mit Hilfe des HRI können transplantierte Herzen jederzeit beurteilt und miteinander verglichen werden. Das Ausmaß der Abstoßung kann durch die beiden Parameter relativ genau erfaßt werden. Eine solche Bewertung ist besonders wichtig im Hinblick auf die unterschiedlichen Überlebenszeiten bei verschieden therapierten Abstoßungsreaktionen (vgl. Siedek 1974).

3. Gruppe C

Von den 29 Tieren der Gruppe C (heterotope Herztransplantation $LBNF_1$ auf L) wurden 6 Stunden nach der Operation und dann an jedem Tag 2 Tiere getötet, im Serum CPK, LDH, SGOT und Mikrozytotoxizität bestimmt, sowie nach Wiegen die Herzen makroskopisch und mikroskopisch untersucht und photographiert.

- Enzymbestimmungen wurden bei gesunden männlichen Lewis-Ratten zur Ermittlung der Normalwerte vorgenommen. Wir erhielten folgende Ergebnisse (s. Tab.4): LDH 410, GOT 33, CPK 80 mU/ml.
  Die Untersuchungen (2-4fach Bestimmungen) an Tieren mit allogenen Herztransplantaten zeigten, daß es postoperativ zu einem steilen Anstieg der drei Enzyme kam, der am ersten Tag anhielt. Die CPK fällt dann schnell ab und erreicht am 4. Tag Normwerte. LDH und GOT gehen langsamer zurück, auch sie bewegen sich am 4. Tag etwa auf normalem Niveau. Am 5. Tag beginnt ein neuer Enzympeak, gering bei der CPK, sehr hoch bei der LDH. Die CPK ist schon am 8. Tag subnormal, während LDH und SGOT am 6. und 7. Tag die höchsten Werte erreichen und erst dann bis zum 11. Tag langsam abfallen.

Tab. 4 Gruppe C: Normalwerte von Serumenzymen (Lewis, 250 g, 5 Tiere)

Tier	LDH (mU)	SGOT (mU)	CPK (mU)
1	402	36	79
2	516	33	95
3	429	35	79
4	429	29	87
5	276	35	63
$\bar{x}$	410	33	80
s	98	2,5	9

Tab. 5 Gruppe C: Serumenzymveränderungen nach allogener heterotoper Herztransplantation.

Zeit	LDH (mU)	SGOT (mU)	CPK (mU)
praeop.	480	33	80
6 Std. p.op.	1820	228	426
12Std. p.op.	990	254	396
1. Tag p.op.	790	165	104
2. "	805	198	98
3. "	1140	76	144
4. "	418	38	56
5. "	1790	48	132
6. "	990	52	104
7. "	2580	394	144
8. "	1980	360	128
9. "	730	145	64
10. "	1020	86	72
11. "	480	52	64
12. "	720	82	70
13. "	720	98	120

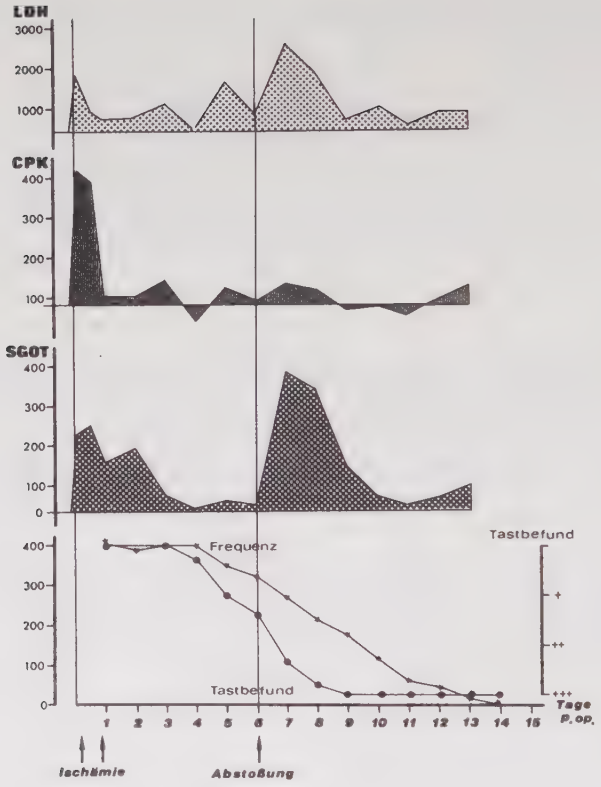

Abb. 32 Gruppe C: Die Serumenzymveränderungen in Relation zu Frequenz und Tastbefund des allogenen heterotopen Herztransplantats.

- Die Mikrozytotoxizitätsbestimmungen ergaben bereits am 2. p.op. Tag eine leicht positive Reaktion. Der Titeranstieg setzt sich an den nächsten Tagen kontinuierlich fort. Nach dem 13. Tag wurden keine Bestimmungen mehr durchgeführt. (vgl. Tab. 6 und Abb. 33)

Tab. 6 Gruppe C: Mikrolymphozytotoxizitätsbestimmungen und Prozent toter Zellen in den jeweiligen Titerstufen bei Ratten nach allogener Herztransplantation.

Zeit	Titer	%	Titer	%
6 Std.p.op.	Ø	Ø	Ø	Ø
12Std.p.op.	Ø	Ø	Ø	Ø
1.Tag p.op.	Ø	Ø	Ø	Ø
2. "	Ø	(+)	Ø	Ø
3. "	1:1	+	1:1	++
4. "	1:1	++	1:1	+
5. "	1:1	++	1:1	+
6. "	1:1	+	1:2	+
7. "	1:2	++	1:4	(+)
8. "	1:4	(+)	1:2	++
9. "	1:4	+	1:8	(+)
10. "	1:4	++	1:4	+
11. "	1:4	+++	1:8	+
12. "	1:16	(+)	1:8	++
13. "	1:8	+	1:4	+++

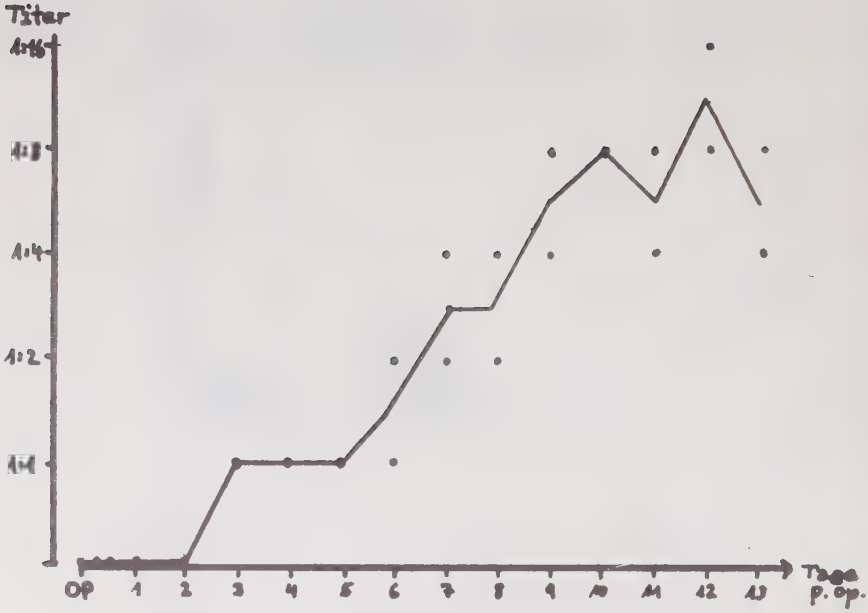

Abb. 33 Gruppe C: Mikrozytotoxizitätsbestimmungen nach allogener heterotoper Herztransplantation.

- pathologische Anatomie

a. Makroskopie

6 Stunden nach der Operation findet sich bei normaler Konsistenz eine gewisse Vergrößerung des transplantierten Herzens, das Gewicht ist auf das Doppelte angestiegen, Ursache ist ein ausgeprägtes ischämisches Ödem. Am 1. p.op. Tag liegt das Herzgewicht sogar bei maximal 2,4 g, um dann in den Normbereich zurückzukehren. Am 5. p.op. Tag kommt es zu einer starken Gewichtszunahme und Vergrößerung, die Konsistenzvermehrung ist ab dem 6. Tag deutlich. Größe und Gewicht erreichen nun ein Plateau, die Konsistenz nimmt demgegenüber weiter zu.
Untersuchungen an Herzen, die seit längerer Zeit abgestossen waren, zeigten, daß es ab der 3. Woche zu einer Schrumpfung und fibrösen Umwandlung kommt. 12 Monate p.op. hat das völlig verkalkte Organ nur noch ein Viertel seiner Normalgröße. Zwar ist die Aortenanastomose frei und glatt epithelialisiert, die Herzhöhlen sind jedoch verödet, die A.pulmonalis ist verschlossen und kaum auffindbar. Die Taschenklappen sind wie die Coronarostien organisiert und untereinander verwachsen.

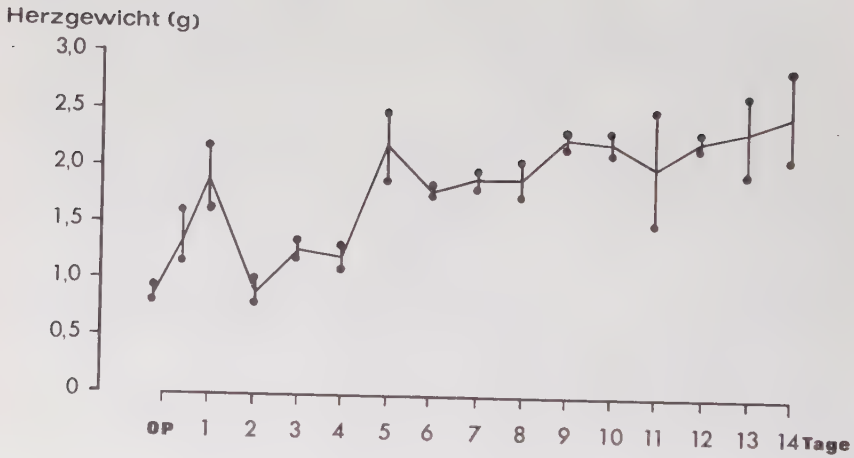

Abb. 34 Gruppe C: Herzgewichte nach allogener heterotoper Herztransplantation an der Ratte.

Abb. 35 Gruppe C: ischaemisches Ödem 6 Stunden postoperativ (links), rechts normales herz.

Abb. 36 Gruppe C: normale Herzgröße am 4.p.op. Tag, Konsistenz weich: vergleiche kollabierten rechten Ventrikel (rechts normales Herz).

Abb. 37 Gruppe C: Größenzunahme am 5.p.op. Tag

Abb. 38 Gruppe Cß Befund am 6.p.op. Tag: Gewicht, Größe und Konsistenz vermehrt, Herzspitze abgerundet, partielle Vorhofthrombose.

Abb. 39 Gruppe C: 11.p.op. Tag: bei extremer Zunahme von Größe und Konsistenz Infarkte (vgl. Pfeil) am linken Ventrikel im Versorgungsbereich des R.descendens.

b. Mikroskopie

Die histologischen Untersuchungen wurden nur qualitativ, nicht quantitativ durchgeführt. Bei der Beschreibung der Veränderungen muß unbedingt beachtet werden, daß sie sehr unterschiedlich im Gewebe verteilt sind. Wir konnten die Befunde daher -ebenso wie andere Gruppen- nicht in genaue Korrelation setzen zu den Ergebnissen der Bestimmungen von Herzgröße, Herzgewicht, EKG, Enzymen und cytotoxischen Antikörpern. Eine Planimetrierung der histologischen Veränderungen oder eine Auszählung der mononucleären Zellen im Rahmen späterer Untersuchungen ist denkbar.
Postoperativ imponiert als erstes ein ausgeprägtes Ödem des Herzmuskelgewebes. Dann tauchen- bereits am 2.p.op.Tag- subepikardial und subendokardial mononucleäre Infiltrate auf, die ständig zunehmen. Am 3.Tag finden sich in der Nähe der Arteriolen und Venolen des Endothels Makrophagen sowie Lymphozyten mit Cytoadhaerenz. Von Epikard, Endokard und kleinen intramuralen Gefäßen breiten sich lymphozytäre Infiltrate massiv aus. Ab dem 5. p.op. Tag treten Muskelnekrosen auf, die sich ausweiten und schließlich zur vollständigen Zerstörung der Kammerwände führen. Ab dem 11.Tag kommt es in verschiedener Lokalisation zu Infarkten. Die beschriebenen Gewebsveränderungen und das begleitende Ödem, die sich auch an den Klappen finden, werden organisiert bis zur Ausbildung einer allgemeinen Fibrose. Am stärksten ausgeprägt sind diese Reaktionen an beiden Vorhöfen, es folgen die rechte und linke Kammerwand.
Der Verlauf der Abstoßung wird anhand von Photographien typischer Befunde dargestellt.

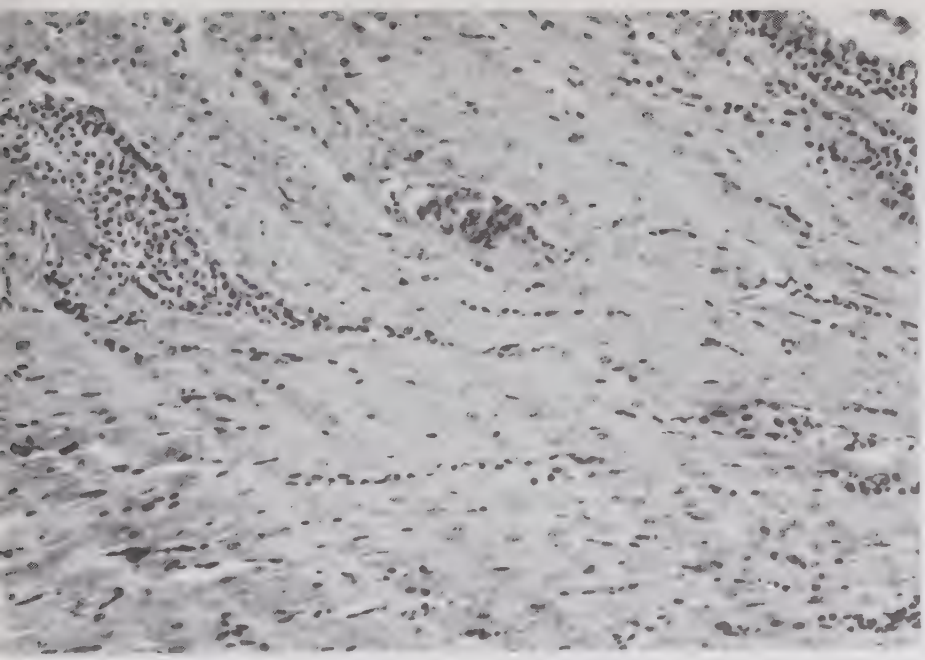

Abb. 40 Gruppe C: H.E. 175-fache Vergrößerung
2.p.op. Tag: Querschnitt durch die linke Ventrikelwand, beginnende Infiltration mit Makrophagen und Lymphozyten, keine Nekrosen.

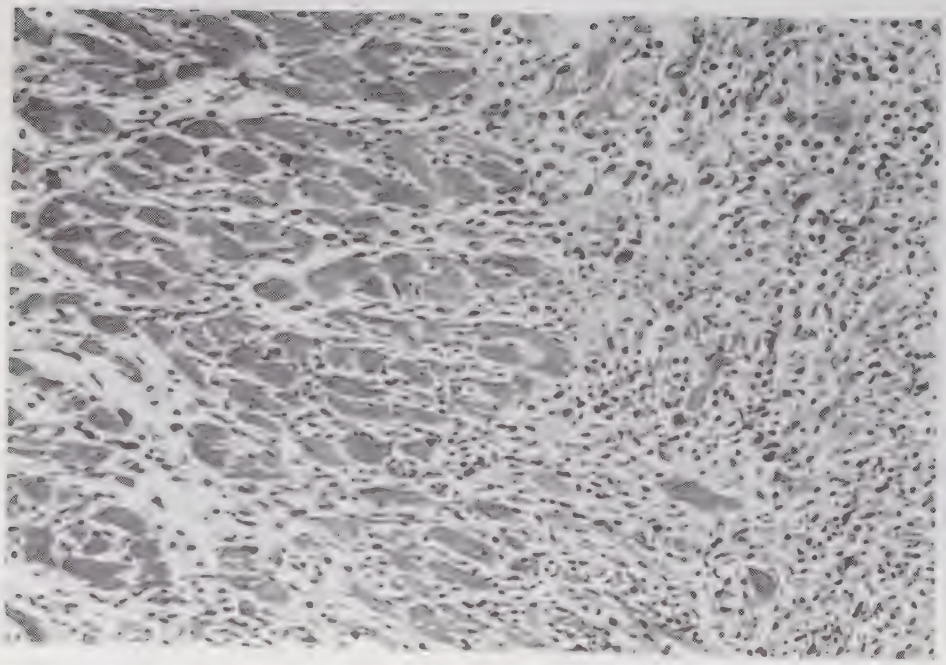

Abb. 41 Gruppe C: H.E. 175-fach
5.p.op. Tag: Infiltration im Bereich nekrotischer und zum Teil abgeräumter Muskelfasern (rechts), interstitielles Ödem mit Auseinanderdrängung der Muskelfasern.

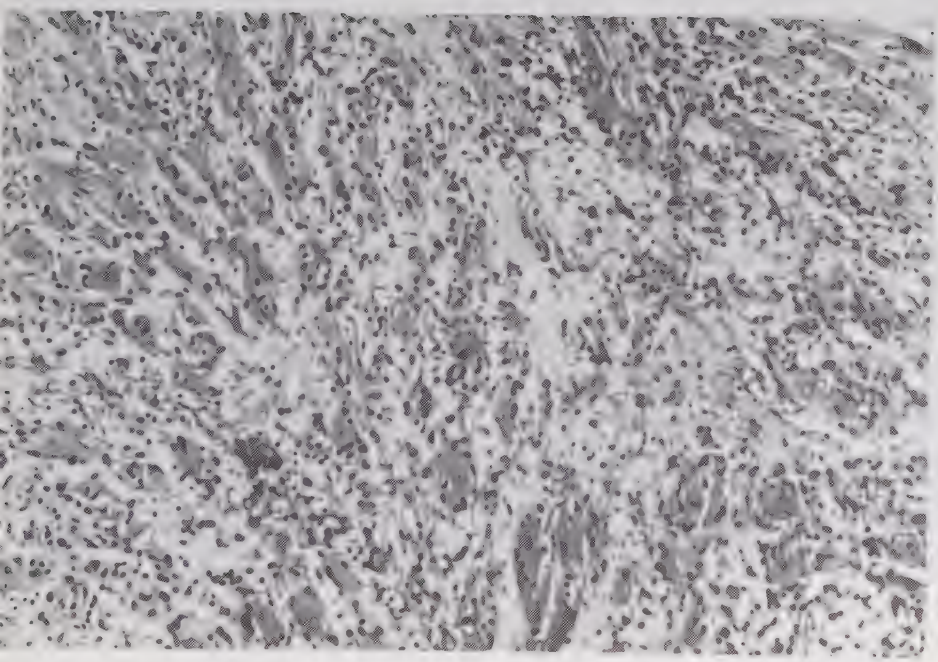

Abb. 42 Gruppe C: H.E. 175-fach.
7.p.op. Tag: weitere Zunahme der Infiltration und abgeräumte Gruppennekrosen von Herzmuskelfasern in der rechten Ventrikelwand.

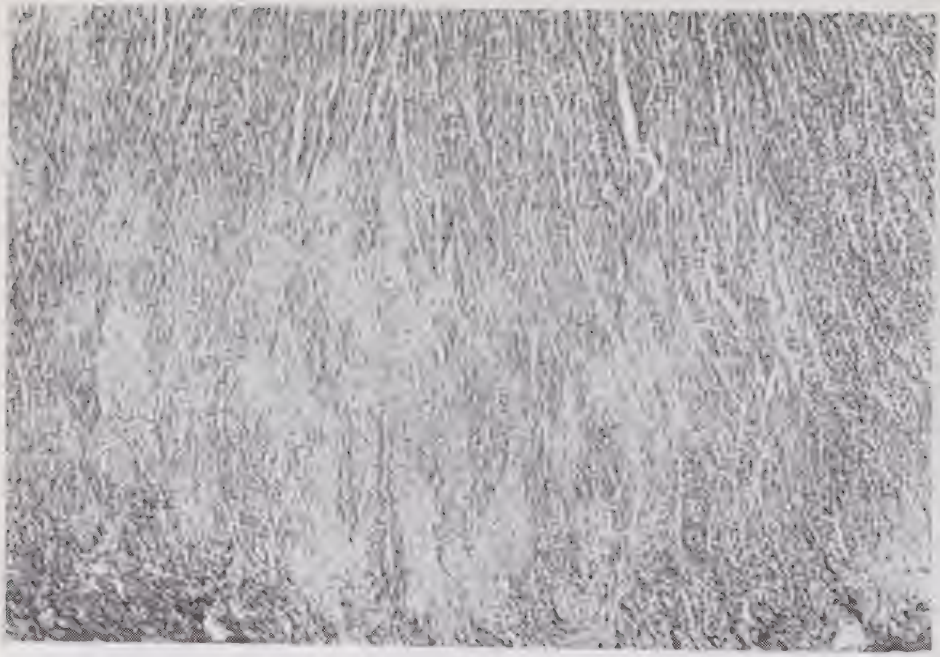

Abb. 43 Gruppe C: H.E. 25-fach
Übersichtsbild von Verteilung und Ausmaß der in Abb. 42 gezeigten Veränderungen.

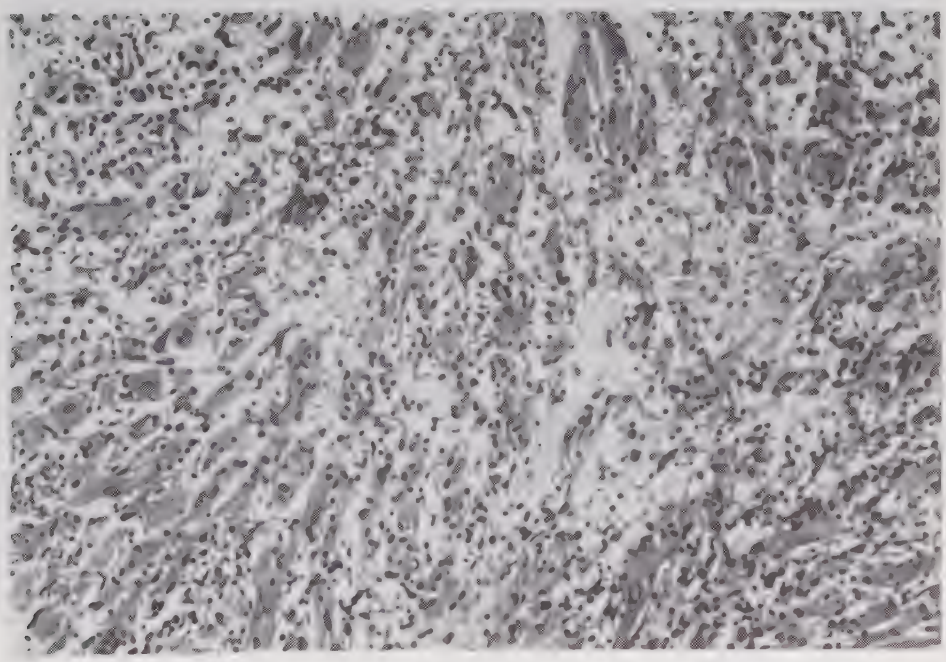

Abb. 44 Gruppe C: H.E. 175-fach
8.p.op. Tag: abgeräumte Myocardnekrosen und Lymphozyten innerhalb der Muskelfasern und linken Ventrikelwand.

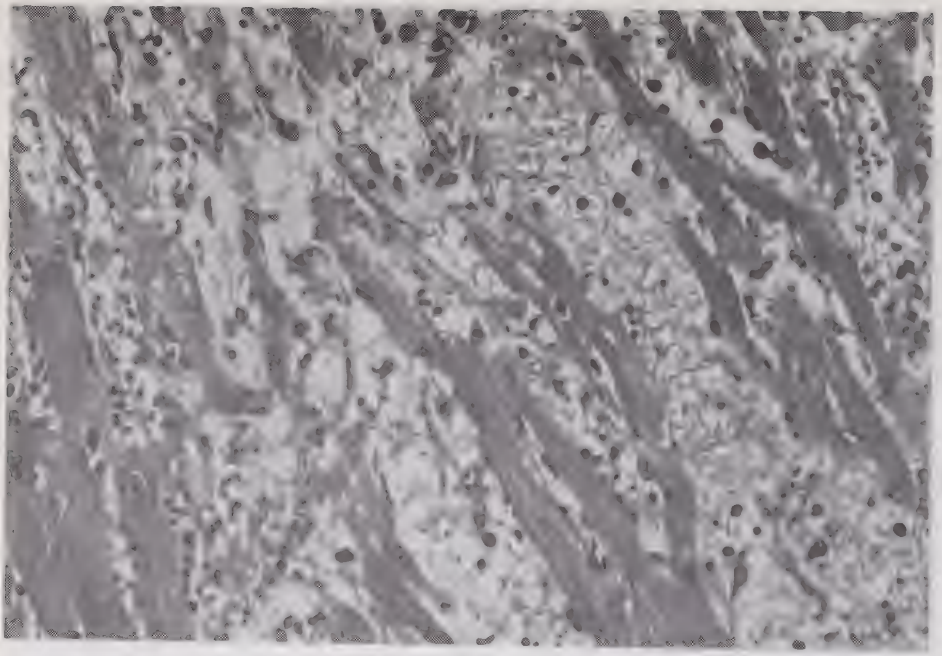

Abb. 45 Gruppe C: H.E. 250-fach
8.p.op. Tag: massives, fibrinhaltiges interstitielles Ödem.

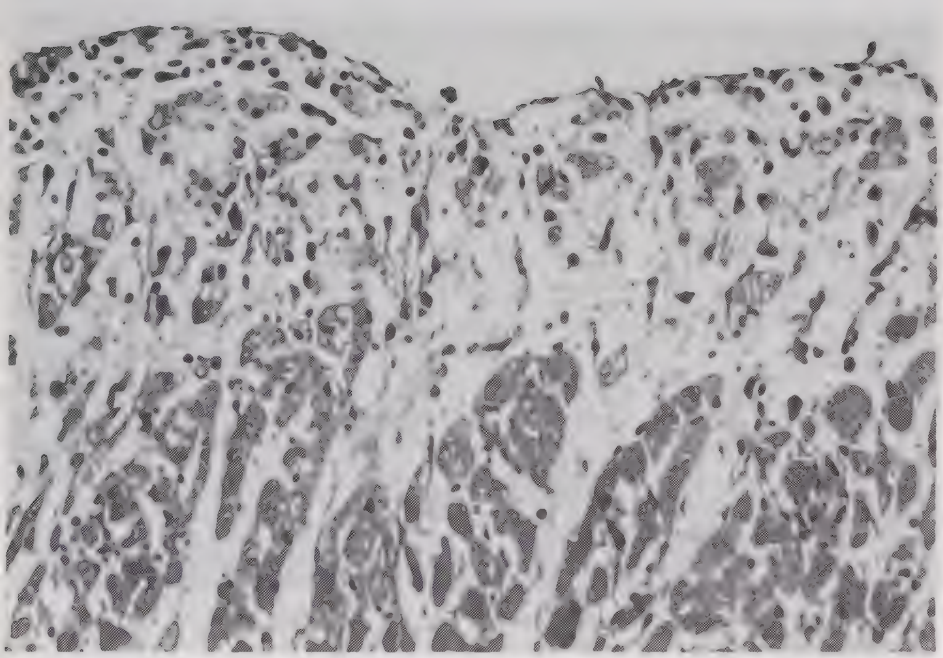

Abb. 46 Gruppe C: H.E. 250-fach
10.p.op. Tag: Querschnitt der linken Ventrikelwand, Reaktion mit Lymphozyteninfiltraten und Muskelnekrosen vor allem subendokardial.

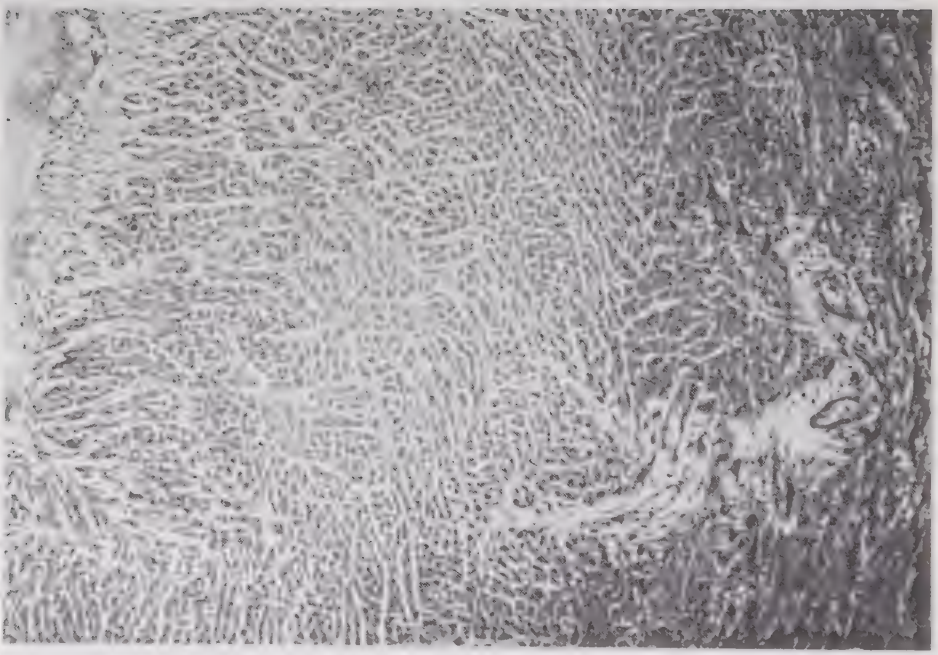

Abb. 47 Gruppe C: H.E. 60-fach
11.p.op. Tag: links frischer Myocardinfarkt, rechts im Bild ist der hämorrhagische Randsaum zu erkennen.

III. Diskussion

1. Das Modell der heterotopen Rattenherz-Transplantation

Die heterotope Herztransplantation wurde von vielen Autoren mit verschiedenen Versuchstieren zur Untersuchung der immunologischen und technischen Grundlagen der Organtransplantation angewandt. Mit Ratten arbeiteten z.B. Abbott 1964, Ono 1969, Freeman 1969, van Bekkum 1969, Bui-Mon-Hung 1969, Lee 1970, Laden 1971, Barker 1971, MacSween 1971, Bell 1971, Guttmann 1974.

Denn diese Tiere sind -wie bereits erwähnt (Harder 1969)- aufgrund der schneller zu erreichenden Homozygotie den Schweinen, Schafen, Hunden und Kaninchen überlegen, während ihre Größe gegenüber Mäusen (Technik bei Milam 1971, Judd 1971) einen Vorteil bietet. Inzwischen gibt es zwar auch bei anderen Versuchstieren relativ spezifische Antiseren für die Histokompatibilitätsbestimmung, doch sind Inzuchtstämme bezüglich der Reproduzierbarkeit der Spender/Empfänger-Kombination deutlich überlegen (Palm 1964, 1970 und 1971).
Die Auswahl der beiden Inzuchtstämme erfolgte im Hinblick auf spätere Untersuchungen mit verschiedenen immunsuppressiven Medikamenten zur Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit. Nach den Ergebnissen von van Bekkum 1969 und Laden 1972 entschieden wir uns für die Kombination $LBNF_1$ - L, die laut Guttmann 1974 mittelstark ist, da sich keine hyperakute Abstoßung nach Sensibilisierung erreichen läßt.
Experimentelle und klinische Ergebnisse hatten gezeigt, daß die Abstoßung von Herztransplantaten schwerer zu unterdrücken ist als die von Nieren, Hauttransplantate werden allerdings noch schneller und heftiger abgestoßen als Herzen (van Bekkum 1969, Bildsoe 1970, Barker 1971). Bei der Fischer/Lewis-Kombination fand Freeman 1969 folgende Überlebenszeiten: Haut $10,0 \pm 0,7$ Tage, Herz $13,2 \pm 1,1$ Tage, Niere unbegrenzt.
Als Ursache für dieses Phänomen wurde verschiedene Antigenität der Gewebe diskutiert, doch spielen vielleicht auch andere

Faktoren eine Rolle: neben der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Organe und der Unterdrückung der Abstoßungsreaktion an Nierentransplantaten durch Urämie (im IgG lokalisierter Faktor, Nirmur 1974) ist die Vaskularisierung ausschlaggebend. Bei nicht vaskularisierter, ischämisch geschädigter Haut fällt mehr Antigen an. Warren (1973) beobachtete Self-Enhancement bei freien, nicht vaskularisierten Herztransplantaten von Ratten, vaskularisierte überlebten unter sonst gleichen Versuchsbedingungen lange. Calne berichtet über unbegrenzt überlebende allogene Lebertransplantate bei Schweinen (Calne 1970 und 1971), Haut, Herz und Nieren wurden in der üblichen Weise abgestoßen.

Das heterotope Herztransplantat bietet gegenüber dem Nierentransplantat wesentliche Vorteile: die Ausfallsquote ist gering, weil technische Schwierigkeiten und Infektionen kaum auftreten, die abdominelle Lage ermöglicht eine schnelle, nicht aufwendige und -wie unsere Ergebnisse gezeigt haben- sehr verläßliche Kontrolle der Funktion durch den Tastbefund, zusätzlich kann sie durch das EKG präzise dokumentiert werden, eine histologische Untersuchung wie bei der Niere ist zur Interpretation der Parameter nicht notwendig.

Bei Feldman 1968 war die Funktion von transplantierten Rattennieren gemessen an Urinvolumen und Proteinurie trotz aktiver Abstoßung bis kurz vor dem Tode ungestört, van Bekkum 1969 fand in 50% nicht rejektionsbedingte Harnstofferhöhungen. Außerdem werden Harnstoffwerte über 150 mg% bei Ratten mit chronischem Nierenversagen über längere Zeit beobachtet, was den schon erwähnten immunsuppressiven Effekt haben kann.

Cullum hat 1971 die Abstoßungssymptomatik sowie Histologie, Enzyme, EKG an ortho- und heterotopen Hundeherz-Transplantaten verglichen und keine Unterschiede gefunden. In Anlehnung an diese Untersuchung setzen wir dasselbe für die heterotope Rattenherztransplantation voraus.

2. Die Parameter der Abstoßung

Tastbefund

Die durch die Rejektion bedingte Größenzunahme des transplantierten Herzens ist nach den Untersuchungen von Cullum 1971 ein konstantes und frühes Zeichen der beginnenden Krise, sie ist beim Hund (Semb 1971), beim Menschen (Lower 1969, Cooley 1969, Schrire 1970, Ellis 1971 u.a.) u.a. beschrieben. Diese Kardiomegalie entspricht dem mikroskopisch erfaßbaren interstitiellen Ödem, das mit cellulärer Infiltration und Myocardnekrosen einhergeht, die schließlich bindegewebig organisiert werden.
Beim orthotopen menschlichen Herztransplantat beobachtet man zur gleichen Zeit wegen des belassenen Pericards einen Pericarderguß, Dilatation und andere Insuffizienzzeichen; auch eine pulmonale Hypertension mit nachfolgender Rechtsherzbelastung tritt häufig auf.
Ohne ein Röntgenbild ist die Bewertung der Herzvergrößerung natürlich subjektiv, nach einiger Übung läßt sie sich den drei Stufen des Tastbefundes (+, ++ und +++) aber ohne Schwierigkeit und große Abweichungen durch einen Untersucher zuordnen, und selbst bei verschiedenen Untersuchern waren Differenzen in der Beurteilung nur in etwa 10% zu verzeichnen.

Elektrokardiogramm

Dem EKG nach Herztransplantation wird in der Klinik große Bedeutung beigemessen, in der Literatur finden sich dementsprechend zahlreiche Beschreibungen (Cooley 1968, Coblence 1969, Cooley 1969, De Bakey 1969, Lacassagne 1969, Lower 1969, Sewell 1969, Stinson 1969, Dyrda 1970, Guilmet 1970, Kriehuber 1970, Lacassagne 1970, Scheuer 1970, Ellis 1971, Fernandez 1972 u.a.). Niedervoltage, Arrhythmie, ST-Senkung, PQ-Verlängerung und P-Verlust werden der Abstoßungsreaktion zugeschrieben. Ein Wechsel der elektrischen Achse muß differentialdiagnostisch an Pleura- und Pericarderguß denken lassen. Neben praecordialen Ableitungen werden von Scheuer 1970 deshalb myocardiale Elektroden implantiert.

Unsere Ableitungen A I - III entsprechen im großen und ganzen denen von Abott 1965. Wir konnten Frequenz, ischämie- bzw. infarktbedingte Veränderungen registrieren, der Wechsel des Lagetyps ist bei abdomineller Lokalisation des Herzens erleichtert und kann zur Beurteilung nicht herangezogen werden.

Die experimentellen Ergebnisse verschiedener Autoren (z.B. Schuldt 1964, Abbott 1965, De Pasquale 1965, Lower 1966, Meisner 1968, Cabasson 1969, Semb 1971 und Fernandez 1972) konnten wir nur teilweise bestätigen. Wir sahen Niedervoltage, ST-Senkung, R-Verlust, großes Q, T-Abflachung bzw. -Negativierung, Splitterung und verschiedene Formen der Arrhythmie.
Eine quantitative Auswertung dieser Befunde wurde nicht durchgeführt, sie würde bei unserem Material von über 2000 EKGs vielleicht doch zu genaueren Einblicken in die sich ändernde Transplantatfunktion führen. Der unserer Ansicht nach verläßlichste Faktor war die Frequenz, die in den Funktionsindex HRI einging.

Rejektionsindex (HRI)

Dieser Parameter berücksichtigt Größe und Frequenz des Transplantats und schien uns eine bessere Beurteilung zu erlauben als die FST (functional survival time) von Bell 1972, die Größe, Kontraktionskraft (Pulsation) und Frequenz zusammenfaßt. Der HRI nimmt postoperativ exponentiell zu, oberhalb des Grenzwertes 4 erlosch bei einigen Tieren erstmals die elektrische Aktivität. Einen Tag nach Erreichen eines HRI von 10 trat fast immer Isoelektrizität im EKG auf (TST = total survival time).

Dieser Funktionsindex wird höchstens in der ersten postoperativen Zeit durch ischämisches Ödem oder seltener Thrombose beeinflußt, sonst spiegelt er ausschließlich den Zustand des durch die immunologische Abwehrreaktion gefährdeten Herzens wieder. Damit stellt er einen von Shehadeh 1970 geforderten funktionellen Parameter der "Überlebenszeit" dar.

Enzyme

Wir interpretieren unsere Ergebnisse, die in Abbildung 31 graphisch dargestellt sind, wegen ihrer zeitlichen Anordnung folgendermaßen: Der erste, direkt postoperative Anstieg von LDH, SGOT und besonders CPK erscheint als Folge der operationsbedingten ischämischen Organschädigung. Der zweite Enzymanstieg betrifft die LDH, vor allem aber die SGOT, er fällt mit dem Abfall der Frequenz und der beginnenden Größenzunahme des Herzens infolge der Rejektion zusammen und ist durch sie bedingt.
In der Literatur finden sich darüber zum Teil deutlich widersprechende Befunde.
Cullum 1971 hat den Ursprung der Enzyme aus dem Transplantat durch Bestimmung im Coronarvenensinusblut nachgewiesen, signifikante Ergebnisse konnte er nicht erheben. Die Erklärung der Enzymanstiege durch die Therapie (Ringoir 1973 bei Hunden: LDH und SGOT durch Azathioprin und Hydrocortison) erscheint wegen unserer Werte bei unbehandelten Tieren nicht überzeugend. Bachmann 1969 und 1970 beschreibt einen nicht signifikanten LDH-Anstieg zwei Tage vor der endgültigen Abstoßung von Hundeherz-Transplantaten, als erstes Anzeichen wertet er den SGOT- und CPK-Anstieg vier Tage vor diesem Ereignis. Semb 1971 fand neben den finalen Transaminasen- und LDH-Peaks auch solche in den ersten 24-48 Stunden postoperativ. Dubost 1969 hält den CPK-Anstieg für ein konstantes Merkmal der Abstoßung, demgegenüber messen Cooley 1969 und Nora 1969 der LDH größere Bedeutung bei. Sie fanden während des ersten postoperativen Monats beim Menschen erhöhte LDH-Werte (vgl. unsere Ergebnisse!) und diagnostizierten eine Abstoßung, wenn die LDH_1 mehr als 35% der totalen Aktivität ausmachte. Einen CPK- und LDH-Anstieg sah Schwartz 1969, er hält ihn für representativ für die Myocardschädigung durch die Rejektion.

Cytotoxische Antikörper

Neben der cellulären ist auch die humorale Immunität an der Abstoßung eines Transplantates beteiligt (z.B. Clark 1968).

Praeoperativ finden sich Ablagerungen solcher Antikörper bei vorsensibilisierten Patienten. Es kommt dann bei Herztransplantaten -im Gegensatz zur Niere- nicht zur hyperakuten Abstoßung, doch sind diese Patienten in einer schlechten Ausgangslage und sollten vorbehandelt werden (Goldman 1971). Normalerweise kommt es bald nach der Organverpflanzung zu einem Anstieg der cytotoxischen Antikörper, Ellis 1970 konnte bei Hunden ab dem 3. p.op. Tag, Laden 1972 bei Ratten innerhalb von 5 Tagen dieses Phänomen beobachten. Die AK werden für die Endothelschäden unter der Abstoßungsreaktion verantwortlich gemacht. Sie korrelieren sehr gut mit den histologischen, klinischen und laborchemischen Parametern der Rejektion (Ellis 1971).
Mittal 1970 glaubt, daß die cytotoxischen Antikörper von Herzen schlechter als von Nieren absorbiert werden. Die meist zur 19S-Fraktion gehörenden Immunglobuline bedeuten bei frühem Auftreten und hohen Titern eine schlechte Prognose für den Transplantatempfänger.
In unseren Versuchen mit unbehandelten Ratten sahen wir übereinstimmend mit der angeführten Literatur ab dem 3. p.op. Tag positive Ergebnisse mit einem Titeranstieg auf 1:4, 1:8 und maximal 1:16. Nach dem 13. p.op. Tag wurden keine Bestimmungen mehr durchgeführt.

Histologie

Die histologischen Beobachtungen bei der Abstoßungsreaktion entsprachen qualitativ und in ihrem zeitlichen Auftreten denen anderer Untersucher, z.B.: Cooper 1964, Reemtsma 1964, Abbott 1965, Leandri 1967, Cooley 1969, Kessler 1969, Kosek 1969, Lee 1970, Levinsky 1970, Milam 1970, Dvorak 1971, Ellis 1971, Hagl 1971, Kennedy 1971, Knieriem 1971, Laden 1971, Mac Sween 1971, Semb 1971, Billingham 1973, Laden 1973 und Najarian 1973.

Beginnende celluläre Infiltration ist bereits ab dem 2. p.op. Tag, erst in den Vorhöfen, dann den Ventrikeln zu finden, Muskelnekrosen nehmen ab dem 5. p.op. Tag zu. Die von Leedham

1971 angewandte Nadelbiopsie ergibt wegen der unregelmäßigen und rein zufälligen Lokalisation der morphologischen Veränderungen kaum ein aussagefähiges Ergebnis über das Ausmaß der Reaktion.
Eine planimetrische Auswertung von Serienschnitten in einer weiteren Untersuchung würde vielleicht eine quantitative Korrelation zu den anderen Parametern der Abstoßung ergeben.

IV. Zusammenfassung

Am Modell der heterotopen Rattentransplantation in der Technik von Lee, modifiziert nach Siedek, untersuchten wir verschiedene Kriterien der Abstoßung. Nach einer Gruppe isogener Kontrollen wurden in der nächsten 40 unbehandelte Empfänger allogener Transplantate ($LBNF_1$ auf L) täglich palpatorisch und elektrokardiographisch untersucht, außerdem Herzgewicht und Histologie am Abstoßungstag ermittelt. Die dritte Gruppe umfaßte 29 unbehandelte Tiere mit den gleichen Kontrollen, von ihnen wurden täglich zwei getötet, um in jedem Stadium der Abstoßung morphologische Befunde erheben zu können.

Es zeigte sich, daß die Veränderung des Tastbefundes ein konstantes und frühes Zeichen der beginnenden Abstoßung ist; etwas später setzen auch Änderungen der Herzfrequenz ein, sie stellte den verläßlichsten Parameter der elektrokardiographischen Befunde dar.
Beide Kriterien werden in dem von uns aufgestellten Rejektionsindex (HRI) berücksichtigt. Er erlaubt die laufende Beurteilung des Funktionszustandes des transplantierten Herzens und damit vergleichbare Aussagen über das Maß der Abstoßung.
Der HRI korreliert mit den anderen untersuchten Größen ebenso, wie diese untereinander.
Die Enzymverläufe zeigen direkt postoperativ einen wohl ischämisch bedingten Anstieg vor allem der CPK. Ein zweiter Anstieg, besonders von LDH und SGOT, fällt mit den Veränderungen der anderen Faktoren zusammen und kennzeichnet die beginnende Abstoßung, die sich auch in einem Titeranstieg der cytotoxischen Antikörper zeigt. Die histologische Untersuchung ergab ab dem 2. p.op. Tag celluläre Infiltrate und ab dem 5. p.op. Tag Muskelnekrosen; die Lokalisation dieser morphologischen Befunde ist unregelmäßig und zufällig.

V. Literaturverzeichnis

1. Abbott, C.P., Lindsey, E.S., Creech, O., DeWitt,C. W.
A technique for heart transplantation in the rat
Archives of Surgery 89, 2 (1964), 645

2. Abbott, C.P., DeWitt, C.W., Creech, O.
The transplanted rat heart: histologic and electrocardiographic changes
Transplantation 3 (1965), 432

3. Alexandre
Diskussionsbeitrag, ALG-Tagung der Firma BEHRING, Marburg 1971
zitiert nach Siedek 1974

4. Bachmann,O., Quentin, D., Senning, A., Largadièr, F.
Serum enzymes during cardiac allograft rejection
Europ. Soc. f. Exp. Surg. 4th Congress 1969 Davos
zitiert aus: Europ. Surg. Res. 1 (1969), 207

5. Bachmann, O., Largadièr, F.
Serum enzymes during cardiac allograft rejection
Zeitschrift f. ges. exp. Medizin 153 (1970), 162

6. Barker,C.F., Billingham, M.E.
Histocompatibility requirements of heart and skin grafts in rats
Transpl. Proc. 3 (1971), 172

7. van Bekkum,D.W., Heyster,A., Marquet, R.L.
Effects of immunosuppressive treatment on rejection of heart allografts in rats
Transplantation 8 (1969), 678

8. Bell, P.R.F., Calman,K.C., Wood,R.F.M., Briggs,J.D., Paton,A. M., MacPherson,S.G., Kyle,K.
Reversal of acute clinical and experimental organ rejection using large doses of intravenous prednisolone
Lancet 1,2 (1971), 876

9. Bell,P.R.F., Briggs, J.D., Calman,K.C., Quin,R.O., Wood,R.F.M., Paton, A., MacPherson,S.G.
The immunosuppressive effect of large doses of intravenous prednisolone in experimental heterotopic rat heart and human renal transplantation
Surgery 73 (1973), 147

10. Bildsøe, P.
Organ transplantation in the rat. The importance of the AgB (or H-1) Locus
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 80 (1972), 221

11. Billingham,M.E., Caves,Ph.K., Dong,E., Shumway,N.E.
The diagnosis of canine orthotopic cardiac allograft rejection by transvenous endomyocardial biopsy
Transpl. Proc. 5 (1973), 741

12. Bogden,A., Aptekman,P.A.
Cancer Research 20 (1960), 1372

13. Bui-Mong-Hung, Liacopoulos,P., Vigano,M., Leandri,J.
Homotransplantation hétérotopique de coeur chez le rat: étude des stades initiaux du rejet et influence de la conservation
Europ. Surg. Res. 1 (1969), 103

14. Cabsson, J., Joos,H.A., Khalil,G., Dureau,G. Schilt,W., Kantrowitz,A.
Electrocardiographic studies of cardiac orthotopic allotransplantation: 2. The postoperative puppy
Cardiovasc. Res. 3 (1969), 356

15. Calne,R.Y., Sells,R.A.
Immunosuppression with cell membrane extracts
Brit. J. Surg. 57,2 (1970), 847

16. Calne,R.Y.
Antigen-induced immunosuppression for organ grafting
Transpl. Proc. 3 (1971), 21

17. Clark,D.S., Foker,J.E., Good,R.A., Varco,R.L.
Humoral factors in Canine renal allograft rejection
Lancet 1,1 (1969), 8

18. Coblence,B.
Modifications électrocardiographiques consécutives à la transplantation du coeur
Arch. Mal. Coeur 62 (1969), 850

19. Cooley,D.A., Bloodwell, R.D., Hallman,G.L., Nora,J.J.
Transplantation of the human heart (Report of four cases)
J A M A 205, 7 (1968), 67

20. Cooley, D.A., Messmer,B.J., Hallman,G.L., Leachman,R.D. Rochelle,D.G.
Technique and results of human heart transplantation
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 326 (1969), 5

21. Cooley,D.A., Nora,J.J., Trentin,J.J., Hallman,G.L., Bloodwell,R.D., Leachman,R.D.
Clinical experience in transplantation of the human heart: Report of ten cases
Transpl. Proc. 1 (1969) 703

22. Cooley,D.A., Messmer,B.J., Hallman,G.L., Bloodwell, R.D., Nora,J.J., Leachman,R.D.
Die Herztransplantation als Behandlungsmöglichkeit der schweren Coronarinsuffizienz
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 325 (1969), 200

23. Cooley,D.A., Bloodwell,R.D., Hallman,G.L., Leachman, R.D., Nora,J.J., Rochelle,D.G., Milam,J.D.
Human cardiac transplantation
Circulation 39 Suppl.I (1969), 3

24. Cooper,Th., Hirsch,E.F., Willman,V.L., Hanlon,C.R.
Transplantation of the heart. Alterations in morphology of heart
Arch. Surg. 89,2 (1964), 915

25. Cullum,P.A.
Indices of acute rejection after cardiac transplantation
Brit. J. Surg. 58,2 (1971), 859

26. DeBakey,M.E., Diethrich,E.D.
Human cardiac transplantation: Clinical experience
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 58 (1969), 303

27. DePasquale,N.P., Burch,G.E., Pena,E., Reemtsma,K.
Electrocardiographic studies in homologous canine heart transplantations
Circ. Res. 16 (1965), 197

28. Dubost,C., Cachera,J.P., Dausset,J., Dormont,J., Acar, J., Schwartzenberg, L., Passelecq, J.
A human case of allogeneic heart transplantation compatible in the HL-A system and treated by a heterologous anti-lymphocyte globulin
Transpl. Proc. 1 (1969), 693

29. Dvorak, H.F.
Role of the basophilic leukocyte in allograft rejection
J. Immunol. 106 (1971), 279

30. Dyrda, I.
Diagnostic criteria of rejection in human heart transplantation
Laval Med. 41 (1970), 262

31. Ellis,R.J., Lillehei,W., Zabriskie,J.B.
The significance of heart-binding antibody in human cardiac rejection
Ann. Thor. Surg. 10 (1970), 432

32. Ellis,R.J., Madge,G., Kolhatkar,M., Still,W.
Clinical and pathological findings in human cardiac rejection
Arch. Pathol. 92 (1971), 58

33. Ellis,R.J., Zabriskie,J.B.
Heart-reactive antibody: A monitor of cardiac rejection
Transpl. Proc. 3 (1971), 905

34. Feldman,J.D., Pick,E., Lee,S., Silvers,W.K., Wilson,D.B.
Renal homotransplantation in rats. II. Tolerant recipients
Amer. J. Pathol. 52,1 (1968), 687

35. Fernandez,F., Leandri,J., de Mendoza,M.,
Les signes électrocardiographiques précoces des crises de rejet dans les homo-transplantations cardiaques expérimentales
Arch. Mal. Coeur 65,1 (1972), 210

36. Freeman,J.S., Steinmuller,D.
Acute rejection of skin and heart allografts in rats matched at the major rat histocompatibility locus
Transplantation 8 (1969), 530

37. Goldman,B.S., Shumak,K.H., Silver,M.D., Cartier,J., Lixfeld,W., Bigelow,W.G., Crookston,J.H.
Humoral antibody in canine cardiac allograft rejection
Circulation 43/44 (1971), Suppl. 1.2,115

38. Guilmet,D., Soyer,R., Gandjbakhch,I., Brunet,A., Contard, F., Kaufman,H., Legrain,M., Dubost,Ch.
Un cas d'homotransplantation cardiaque. Analyse des phénomenès de rejet
Laval Med., Suppl. zu 41 (1970), 683

39. Guttmann,R.D., Falk, R.E.
The effect of recipient thymectomy on rat cardiac allograft rejection
Transplantation 17 (1974), 228

40. Guttmann,R.D.
Genetics of acute rejection of rat cardiac allografts and a model of hyperacute rejection
Transplantation 17 (1974), 383

41. Hagl, S., Bornikoel,K., Gams,E., Land,W., Mayr,N., Mendler,N.,Schraut,W., Sebening,F., Seifert,J.
Experimentelle Herztransplantation: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von Veränderungen an der Intima
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 329 (1971), 218

42. Harder,F., Rittmann,W.W., Enderlin,F.
Transplantation
Langenbecks Arch. Klin.Chir. 326 (1969-70), 261

43. Judd,K.P., Trentin,J.J.
Cardiac transplantation in mice. I. Factors influencing the take and survival of heterotopic grafts
Transplantation 11 (1971), 298

44. Keidel,W.D.
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl. 1973

45. Kennedy,J., Bieber,C.P., Mitchinson,M.J.
Aortic histopathology in human cardiac allografts
J. Thor. Surg. 62 (1971), 42

46. Kennedy,J., Weissman,I.L.
Dual origin of intimal cells in cardiac-allograft arteriosclerosis
New Engl. J. Med. 285,2 (1971)

47. Kessler,E., Lurie,M., Ben-Bassat,M., Levy, M.J.
Pathological and ultrastructural findings in a case of heart transplantation
Israel J. Med. Sciences 5 (1969), 1235

48. Knieriem,H.-J., Meessen,H., Schulte,H.D.
Morphologische Befunde bei Herztransplantation
Klin. Wochenschrift 49,2 (1971), 837

49. Kosek,J.C., Hurley,E.J., Sewell,D.H., Lower,R.R.
Histopathology of orthotopic canine cardiac homografts and its clinical correlation
Transpl. Proc. 1 (1969), 311

50. Kriehuber,E.A., Leachman,R.D., Cokkinos,D., Messmer,B.J., Cooley,D.A.
Das Elektrokardiogramm nach Menschenherztransplantationen und nach Implantation eines künstlichen Herzens am Menschen
Zeitsch.f. Kreislaufforsch. 59 (1970), 780

51. Lacassagne,J.P.
Evolution électrocardiographique après transplantation cardiaque chez l'homme
Arch. Mal. Coeur 62 (1969), 772

52. Lacassagne,J.P., Cachera,J.P.
Electrocardiographic and vectorcardiographic signs of rejection
Laval Med. 41 (1970), 276

53. Laden,A.M.K., Sinclair,R.A.
Thickening of arterial intima in rat cardiac allografts
Amer. J. Pathol. 63 (1971), 69

54. Laden, A.M.K.
The effects of treatment on the arterial lesions of rat and rabbit cardiac allografts
Transplantation 13 (1972), 281

55. Laden,A.M.K., Ruszkievicz, M.
Circulating antibody following cardiac transplantation in Ag-B-compatible rats
Transplantation 13 (1972), 599

56. Laden,A.M.K., Sinclair,R.A., Ruszkievicz,M.
Vascular changes in experimental cardiac allografts
Transpl. Proc. 5 (1973), 737

57. Leandri,J.
Some histological features of canine cardiac transplants
Thorax 22 (1967), 397

58. Lee,S., Willoughby,W.F., Smallwood,Ch.J., Dawson,A., Orloff,M.J.
Heterotopic heart and lung transplantation in the rat
Amer. J. Pathol. 59 (1970), 279

59. Leedham,P.W., Baum,M., Cullum,P.A.
Acute and modified rejection of heterotopic canine cardiac allotransplants studied by serial needle biopsy
Thorax 26 (1971), 534

60. Levinsky,L., Kessler,E., Lurie,M., Ben-Bassat,M., Levy,M.J.
Ultrastructural and histopathologic observations of a human cardiac transplant with features of rejection
Amer. J. Clin. Pathol. 53 (1970), 811

61. Lower,R.R., Dong,E., Glazener,F.S.
Electrocardiograms of dogs with heart homografts
Circulation XXXIII, 3 (1966), 455

62. Lower,R.R.
Rejection of the transplanted heart
Transpl. Proc. 1 (1969), 733

63. MacSween, R.N.M., Ono, K., Thomason,Ch. M.
Immunological and histological studies of ectopic heart transplants in the rat
J. Pathol. 105 (1971), 49

64. Meisner,H., Gams,E., Hagl, E.
Experimentelle Erfahrungen mit der Herztransplantation
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 322 (1968), 668

65. Milam,J. D., Shiphey,F.H.
Acute cardiac allograft rejection - Morphological findings
Laval Med. Suppl. 41 (1970), 708

66. Milam,J.D., Shiphey,F.H., Lind,C.J., Nora,J.J., Leachman, R.D., Rochelle,D.G., Bloodwell,R.D., Hallman, G.L., Cooley, D.A.
Morphologic findings in human cardiac allografts
Circulation 41 (1970), 519

67. Milam,J.D., Judd,K.P., Allen,C.R., Guibertean,M.J., Trentin, J.J.
Cardiac transplants in mice. III. Histopathology of allograft rejection in control and antithymocyte-serum-treated recipients

Arch. Pathol. 91 (1971), 281

68. Mittal,K.K., Mickey,M.R., Singal, D.P., Terasaki,P.J.
Serotyping for homotransplantation. XVIII. Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test
Transplantation 6 (1968), 913

69. Mittal,K.K., Rossen,R.D., Butler,W.T., Johnson,A.H., Leachman,R.D., Nora, J.J., Rochelle,D.G., Brooks,D.K.
Lymphocytotoxic antibody response to cardiac allotransplantation in man
J. Immunol. 105, 2 (1970), 1427

70. Mullen,Y., Hildemann,W.H.
X- and Y-linked transplantation antigens in rats
Transplantation 13 (1972), 521

71. Nirmur,G., Severin,C., Taub,R.N.
Prolonged survival of skin allografts from the uremic mice
Transplantation 17 (1974), 111

72. Nora,J.J., Cooley,D.A., Johnson,B.L., Watson,S.C., Milam,J.D.
Lactate dehydrogenase isoenzymes in human cardiac transplantation
Science 164 (1969), 1079

73. Ono,K., Lindsey,E.S.
Improved technique of heart transplantation in rats
J.Thor. Cardiovasc. Surg. 57 (1969), 225

74. Palm J.
Serological detection of histocompatibility antigens in two strains of rats
Transplantation 2 (1964), 603

75. Palm, J.
"Ontogeny" of the major histocompatibility locus in rats - A problem in nomenclature
Transplantation 9 (1970), 161

76. Palm, J.
Immunogenetic analysis of Ag-B histocompatibility antigens in rats
Transplantation 11 (1971),175

77. PalmJ., Black, G.
Interrelationships of inbred rat strains with respect to Ag-B and Non-Ag-B antigens

78. Ratte,J., Halberg,F., Kühl,J.F.W., Najarian, J.S.
Circadian variation in the rejection of rat kidney allografts
Surgery 73 (1973), 102

79. Reemtsma,K.
The heart as a test organ in transplantation studies
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 (1964), 778

80. Ringoir,S.M.G., Leedham,P.W., Cullum,P.A.
Tissue lactate dehydrogenase in cardiac transplantation
Transplantation 15 (1973), 354

81. Robinson,R.
Genetics of the Norway Rat
Pergamon, New York 1965

82. Scheuer,J., Shaver, J.A., Harris,B.C., Leonard,J.J., Bahnson,H.T.
Electrocardiographic findings in cardiac transplantation
Circulation 40 (1970), 289

83. Schrire,V.
Clinical recognition of rejection of the transplanted heart
Laval Med. 41 (1970), 281

84. Schuldt, H.-H.
Elektrokardiographische Untersuchungen über den Absterbevorgang von Warmblüterherzen nach homologer Herztransplantation
Zschr. f. Kreislaufforschung 53,1 (1964), 648

85. Schwartz, K., Clauvel,M.D.
Intérêt de la surveillance enzymatique après transplantation cardiaque
Arch. Mal. Coeur 62 (1969), 767

86. Schwartz,K., de Mendonca,M.
Enzyme release, a test of myocardial damage after dog allogenic heart homotransplantation and heart preservation
Europ. Surg. Res. 1 (1969), 208

87. Semb,B.K.H., Abrahamsen,A.M., Barnard,Ch.N.
Electrocardiographic changes during the unmodified rejection of heterotopic canine heart allografts
Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 5 (1971), 120

88. Semb,B.K.H., Potgieter,G.M., Barnard,Ch.N.
Changes of serum enzyme activities in dogs receiving heterotopic cardiac allografts
Scand.J. Thor. Cardiovasc. Surg. 5 (1971), 116

89. Semb,B.K.H., Tveten, L.A.
Pathological changes in canine heart allografts after heterotopic transplantation
Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 5 (1971), 254

90. Semb,B.K.H., Stromme,J.H.
Serum enzyme changes during modified cardiac rejection in dogs
Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 6 (1972), 327

91. Sewell,D.H., Kemp,V.E., Lower,R.R.
Epicardial ECG in monitoring cardiac homograft rejection
Circulation 39 Suppl.I (1969), 21

92. Shehadeh,I.H., Guttmann,R.D., Lindquist,R.R.
Renal transplantation in the inbred rat. XV. An assay study of three immunosuppressive drugs
Transplantation 10 (1970), 66

93. Siedek,M.
Die Beeinflussung der Transplantationsimmunität durch Glukokortikoide in Abhängigkeit vom Dosierungsschema
Habilitationsschrift Bonn 1974

94. Snell,G.D.
The terminology of tissue transplantation
Transplantation 2 (1964), 655

95. Stinson,E.B., Dong,E.J., Bilber,C.P., Schroeder,J.S.
Cardiac transplantation in man. I. Early rejection
J A M A 207 (1969), 2233

96. Stinson,E.B., Dong,E., Schroeder, J.S., Shumway,N.E.
Cardiac transplantation in man. IV. Early results
Ann. Surg. 170 (1969), 588

97. Thorsby,E., Bratlie,A.
A rapid method for preparation of pure lymphocyte suspension
Histocompatibility testing, p. 65
ed. by P.J. Terasaki,Munksgaard,Copenhagen 1970

98. Warren,R.P., Lofgreen,J.S., Steinmuller, D.
Differential survival of heart and skin allografts in inbred rats
Transpl. Proc. 5 (1973), 717

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Siedek danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die engagierte Anleitung bei der Durchführung der Arbeit.
Herr Prof. Totovic, Path. Unstitut, gestattete mir freundlicherweise den idealen Laborplatz in seinem Tierhaus zu benutzen, sowie die hevorragende Unterbringung der Tiere, deren Pflege und Zucht Herr Terluin vorzüglich überwachte.
Herr Prof. Bechtelsheimer war so freundlich, die Beurteilung und Photografie der Histologie, von der nur ein kleiner Teil wiedergegeben ist, zu unterstützen; Frl. Wienand fertigte liebenswürdigerweise die zahlreichen Schnitte an.
Herrn Prof. Dr. Lie verdanke ich die Ermöglichung der Bestimmung von Enzymen mit Mikromethoden, die Frl. Grün in ihrer bekannten Präzision durchführte.

VI. Lebenslauf

Am 5.2.1950 wurde ich als Tochter des Studienassessors Heinrich Henke und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Heermann in Strang/ Bad Rothenfelde geboren.
Nachdem ich vier Jahre die Kath. Volksschule in Bad Iburg besucht hatte, wurde ich Ostern 1960 auf die St. Ursula-Schule, ein neusprachliches Gymnasium für Mädchen in Osnabrück, aufgenommen. Am 11.6.1968 bestand ich die Reifeprüfung an der Nieders. Heimschule Bad Iburg, zu der ich 1966 übergewechselt hatte.
Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1968 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Dort legte ich im Sommersemester 1971 das Physikum und am 25.6.1975 das Staatsexamen ab.
Am 26.6.1975 heiratete ich den Medizinalassistenten Wolfgang Hedding.
Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin an der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn tätig.